DIE KOMBINIERTE THERAPIE DES BRONCHIALKARZINOMS MIT 5 – FLUORO – URACIL UND BESTRAHLUNG

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

SIGURD–GERD HAGMANN
aus Neuenhaus

BONN 1980

DIE KOMBINIERTE THERAPIE DES BRONCHIALKARZINOMS MIT 5 – FLUORO – URACIL UND BESTRAHLUNG

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

SIGURD–GERD HAGMANN

aus Neuenhaus

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.K. Schwabe
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Frommhold

Aus der Medizinischen Klinik der Universitätakliniken Bonn

Prof. Dr. med. H.J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Für die Überlassung des Themas und die stets erwiesene hilfreiche Unterstützung gilt Herrn Prof. Schwabe mein herzlichster Dank,für die Erstellung des Zweitgutachtens Herrn Prof. Frommhold.Herr Dr. Illiger unterstützte die Arbeit durch seinen fachlichen Rat.An dieser Stelle möchte ich Frau Scpala für die Form und die Niederschrift der Arbeit danken.

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einführung
1.1	Grundprinzipien der therapeutischen Forschung
1.2	Vorkommen, Einteilung und Diagnostik des Bronchialkarzinoms
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie
1.2.2	Morphologie
1.2.3	Klassifikation
1.2.4	Diagnostik
2.	Therapie des Bronchialkarzinoms
2.1	Indikationen und Grenzen chirurgischer Therapie
2.2	Indikationen für eine Chemotherapie
2.3	Die Radiotherapie
2.3.1	Die kurative Radiotherapie
2.3.2	Die palliative Radiotherapie
2.3.3	Die klinische Anwendung radiosensibilisierender Substanzen
2.4	5 - Fluoro - Uracil
2.4.1	Chemische Struktur
2.4.2	Wirkungen im Nukleinsäurestoffwechsel
2.4.3	Synchronisationseffekte im Zellzyklus bei kombinierter Anwendung von 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung
2.4.4	Kombinationsmöglichkeiten in der onkologischen Therapie
2.4.5	Pharmakokinetik
2.4.6	Applikation und Dosierung
2.4.7	Toxizität und Nebenwirkungen
3.	Die vorliegende Studie
3.1	Das Patientengut
3.2	Kasuistik
3.3	Anamnestische Daten und klinischer Befund
3.4	Histopathologische Einteilung und Lokalisation
3.5	Die 5 - Fluoro - Uracil Therapie
3.6.	Die Strahlentherapie
3.7	Objektive therapeutische Wirkung

3.8 Einfluß der Therapie auf das subjektive Befinden
3.9 Toxizität und Nebenwirkungen
3.10 Remissionsdauer
3.11 Überlebenszeit nach Therapiebeginn
3.12 Graphik
3.13 Vergleiche mit Ergebnissen anderer Autoren
4. Diskussion und Zusammenfassung
5. Literaturverzeichnis

1. Einführung

In der vorliegenden Studie wurde versucht, die kombinierte Therapie des Bronchialkarzinoms mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung auf ihre Praktikabilität zu prüfen. Nach den Prinzipien einer Phase - II - Studie werden aus einem Gesamtkollektiv von 63 Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen, die sich zwischen 1968 und 1979 an den Universitätskliniken Bonn einer kombinierten Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung unterzogen, die Überlebenszeiten der Patienten mit lokoregional begrenzten Plattenepithelkarzinomen unterteilt nach TNM - Stadium dargestellt.

Die Ergebnisse der Therapie des Gesamtkollektives werden geprüft in aufgeschlüsselten Gruppierungen nach Differenzierungsgrad, Tumorstadium, objektiver Tumorremission, der Verhältnismäßigkeit der Nebenwirkungen und Veränderungen im subjektiven Befinden.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden die Ergebnisse anderer Autoren mit alternativen Therapiemodalitäten und gleicher Behandlungsform aufgeführt.

1.1. Grundprinzipien der therapeutischen Forschung

Trotz guter Fortschritte der internistischen Krebstherapie ist ein erwarterter " Durchbruch " zu einer kurativen Therapie und einer effektiven Krebsprophylaxe ausgeblieben.
Auf Grund von widersprüchlichen Therapieergebnissen und mangelnder Reproduzierbarkeit der erzielten Erfolge, werden heute in den USA über 50 % der Krebspatienten in organisierten Studien überwacht (MARTZ 1979, 44).
Der Vergleich dieser Therapiestudien wird aber trotzdem u. a. noch durch folgende Variablen erschwert:

1. Der Patientenstatus vor der Therapie
2. Das Behandlungsverfahren
3. Der Patientenstatus nach Abschluß der Therapie

Um übersichtliche Verhältnisse zu erhalten, wurden Chemotherapieprogramme des NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) mit drei Untersuchungsphasen für die klinische Entwicklung, das Screening für die antitumoröse Aktivität und die Analyse über den Stellenwert des Behandlungsregimes im Verhältnis zu etablierten Therapieformen konzipiert (CARTER 1972, 15).

Phase - I - Studie

Nach einer prae - klinischen Testung (Gewebekultur, experimenteller Tiertumor) erfolgt in einer Phase I die Bestimmung der maximal tolerablen Dosis und toxischen Parameter (Behandlungszugänglichkeit, Verhältnismäßigkeit und Reversibilität).
Die Phase - I - Studie wird bei Patienten mit nicht kurablen, soliden Tumoren durchgeführt. Außer einer Mindestlebenserwartung von 2 Monaten wird eine " normale " Organfunktion und fehlende toxische Vorschädigungen vorausgesetzt.
Die Anfangsdosis im klinischen Versuch beträgt 1/3 der minimal toxischen Dosis des am empfindlichsten reagierenden Versuchstieres. In steigender Dosierung werden je drei Patienten auf jeder nicht toxischen Stufe und je sechs Patienten auf jeder, eine Toxizität zeigenden, Stufe geprüft. Dosissteigerung bei ein und dem selben Patienten ist nicht zulässig. Ein Ansprechen auf die Behandlung ist in der Phase I nicht notwenig.

Phase - II - Studie:

In dieser Phase wird die klinische Aktivität einer antineoplastisch wirksamen Substanz oder Medikamentenkombination bestimmt. Behandelt werden 15 bis 30 Patienten unabhängig vom Ausbreitungsstadium mit sog. Signaltumoren:

- Adenokarzinom der Mamma
- Adenokarzinom des Colon
- Adenokarzinom des Pankreas
- Ovarialkarzinom
- Malignes Melanom
- Akute myeloische Leukämie
- Akute lymphatische Leukämie
- Lymphome
- Maligne Gliome

Signaltumoren werden ausgewählt zum Vergleich der Wirkung bei einer Behandlung schnell wachsender, bzw. chemotherapieempfindlicher Tumoren mit langsam wachsenden, bzw. chemotherapieresistenten Tumoren.
Ziel der Phase - II - Studie ist:

- Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen
- Ausschluß von Voreingenommenheit in der Patientenauswahl
- Zeitliche Bestimmung des Auftretens von Kreuzresistenz
- Bewertung des fortschreitenden Krankheitsprozesses als additiver therapeutischer Endpunkt
- Maximale Ausnützung der Therapiemöglichkeiten
- Aussagekräftigere Beziehung zwischen Überlebenszeit und therapeutischen Möglichkeiten

Die Beurteilung der Effektivität einer Therapie setzt definierte Parameter zur Bestimmung des Behandlungsergebnisses voraus:

1. Komplette Tumorregression: Vollständige Rückbildung der erkennbaren Tumormasse und / oder Normalisierung tumorbe-

dingter biochemischer Veränderungen.

2. Komplette Tumorremission: Komplette Tumorregression im obigen Sinne und Verschwinden aller indirekten Symptome und Zeichen, sowie Normalisierung aller tumorbeeinflußten biochemischen und hämatologischen Parameter.

3. Partielle Regression ≥ 50 % - ige Rückbildung einer oder mehrer tumoröser Veränderungen ohne Progression oder Neuauftreten von Tumorläsionen.

4. Stationärer Befund (static disease): Geringere Tumorveränderungen als unter 3. und 5. genannt.

5. Tumorprogression: Auftreten neuerer Tumorveränderungen oder Wachstum messbarer Tumorläsionen ≥ 50 % unabhängig von Regressionen anderer Befunde.

Zum Vergleich des Therapieergebnisses mit alternativen Therapieformen bieten sich folgende Verfahren an, die jedoch alle problematisch sind:

- Vergleich mit einer historischen Gruppe
- Vergleich zwischen zwei und mehreren Kliniken
- Vergleich mit Therapieverweigeren

Vergleich mit einer historischen Gruppe:

Verfahren: Kontrollgruppe bestehend aus Patienten, die in einer zeitlich zurückliegenden Periode behandelt wurden.
Nachteil: Unberücksichtigt bleibt medizinischer Fortschritt in Diagnostik und Therapie.

Vergleich zwischen zwei oder mehreren Kliniken:

Verfahren: Kontrollgruppen verteilt auf mehrere unabhängig arbeitende Kliniken.
Nachteil: Unberücksichtigt bleiben unterschiedliche Behandlungsverfahren, ungleiche Bewertung des Therapieergebnisses sowie unterschiedliche Indikationsstellung.

Vergleich mit Therapieverweigerern:

Nachteil: Ungleiche Nachsorge, fehlende Kontrollmöglichkeiten.

Phase - III - Studie:

Sinn und Zweck der Phase - III - Studie sind der Ausschluß oben genannter Fehlermöglichkeiten im Vergleich zweier oder mehrerer Therapiemodalitäten.
Entscheidendes Kriterium in dieser Phase ist die Erfüllung gleicher Voraussetzungen von Seiten der Patienten. In einer solchen Studie werden nach praetherapeutischer Stratifikation (definiertes Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, frühere Therapien, histologische Differenzierung) zur Definition vergleichbarer homogener Patientengruppen prospektiv Tumorparameter, Nebenwirkungen und Therapieverlauf dokumentiert.
Eine Beteiligung einer solchen kontrollierten Studie setzt voraus, daß der Therapeut nicht weiß, welche der zu vergleichenden Behandlungsregimen die bessere ist. Allein dieses Verfahren erlaubt den statistischen Vergleich zweier Therapiemodalitäten, basierend auf der Gleichheit der praetherapeutischen Voraussetzungen.

1.2 Vorkommen, Einteilung und Diagnostik des Bronchialkarzinoms

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Während noch 1912 nur 374 Fälle zum Thema Bronchialkarzinom aus der Weltliteratur zusammengetragen werden konnten (32), ist das Bronchialkarzinom nach dem 2. Weltkrieg das häufigste Malignom des Mannes geworden. Die ständige Zunahme unter den Krebserkrankungen verdeutlicht die Statistik:
1920: 5 %, 1930: 12 %, 1960: 20 % (SEIFERT 1974, 62).
Das Bronchialkarzinom und das Magenkarzinom bilden mit 25 % jetzt die Spitze der Krebsstatistik (62). 1972 starben ca. 24.000 Menschen in der BRD an Krebs der oberen Luftwege, allein in Nordrhein - Westfalen 7.117 (21). Die Inzidenz in hochindustrialisierten Gebieten wie in Hamburg und im Ruhrgebiet liegt wesentlicher höher als in Baden - Würtenberg oder Bayern (22).
Der Altersgipfel der Erkrankungen, errechnet nach Daten der Krebsregister von Hamburg und dem Saarland, sowie der Mortalität, wird in der Bundesrepublik mit 70 - 74 Jahren angegeben

(NEUMANN 1976, 56)
Auch bei Frauen zeigt sich, bedingt durch eine Zunahme kanzerogener Noxen, eine permanent steigende Häufigkeit mit Verlagerung in jüngere Altersgruppen. Während das Verhältnis Männer zu Frauen 1971 noch 10 zu 1 betrug, erkranken jetzt in der BRD Männer nur noch 3 - 4 mal häufiger (32, 62, 69).
SIEGENTHALER weist darauf hin, daß die Faktoren Geschlecht und Rauchen jedoch nur beim Plattenepithelkarzinom und beim anaplastischen Karzinom in direktem Zusammenhang stehen (33).

" Das Bronchialkarzinom ist das
Produkt inhalierter chemischer
Karzinogene (21). "

Im Vordergrund steht der chronische Tabakgenuß des " Lungenrauchers ", wobei besonders dem aromatischen Kohlenwasserstoff Benzpyren vom Typ 3,4 eine karzinogene Wirkung zugeschrieben wird. Weitere Inhalationsstoffe mit bekannter karzinogener Wirkung (Arsen, Chromstaub, Diäthylnitrosamin, Teer, Ruß, Abgase von Motoren und Heizungen, Pullonium-, Beryllium-, Uran-, Radium-Staub) haben eine sekundäre Bedeutung.
Nach LINK stirbt jeder 16. Raucher (jeder 8. starke Raucher) am Bronchialkarzinom, aber nur jeder 220. Nichtraucher (zitiert nach DIETTRICH, 21). Rauchen in luftverschmutzten Gebieten ebenso wie das Zusammentreffen von Rauchen und Lungentuberkulose als praedisponierende Faktoren erhöhen das Krebsrisiko (62). Zusätzlich lässt eine Schädigung des Flimmerepithels der Bronchien durch chronische Entzündungen inhalierte Karzinogene länger einwirken (22).
NEUMANN und ZEIDLER/LINDLER weisen auf die Bedeutung einer Früherkennungsuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr bzw. bei risikogefährdeten Gruppen als die einzige Chance zur Verbesserung der Operationsergebnisse (56, 72).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Bereitschaft zum Verzicht auf Rauchen eine wesentliche Voraussetzung zur Senkung der Mortalität des Bronchialkarzinoms erfüllt, und daß die heutigen Kenntnisse über chemische Karzinogene dringend dazu mahnen, in Zukunft alle Substanzen als potentiell karzinogen

zu betrachten.

1.2 Morphologie

Das Bronchialkarzinom läßt sich histologisch nach Differenzierungsgraden (Grading) und klinisch nach Ausdehnung (Staging) einteilen.
Das kleinzellige Karzinom wird von SEIFERT und HÄUSER übereinstimmend als die häufigste Form genannt (32, 62).
DOLD führt jedoch das Plattenepithelkarzinom mit 50 % vor dem kleinzelligen Karzinom mit 25 % Gesamthäufigkeit auf (22,).

Tabelle 1:

Histologie, Morphologie und biologisches Verhalten

Histologische Form	Häufigkeit	Morphologisches und biologisches Verhalten
Plattenepithelkarzinom a) verhornend b) nicht verhornend	38,2 % 16 % 22,2 %	langsam wachsend, relativ geringe Tendenz zu hämatogenen Fernmetastasen, Infiltration gesamter Lungenparenchymabschnitte unter dem Bild einer karzinomatösen " Pneumonie " möglich. Verhornendes Plattenepithelkarzinom prognostisch günstiger als nicht verhornende Form
kleinzelliges anaplastisches Karzinom	40 %	hohe Wachstumsgeschwindigkeit, Verdopplungszeit von 30 Tagen, frühzeitig metastasierend, unbehandelt schlechte Prognose.
Adenokarzinom	7,1 %	zeichnet sich oft durch Schleimbildung aus, daher Vorkommen von Siegelringzellen möglich, papilläre Proliferationstendenz, Frauen relativ häufiger betroffen als Männer, relativ früh metastasierend

Histologische Form	Häufigkeit	Morphologie und biologisches Verhalten
Alveolarzell-karzinom	1 %	im engeen Sinn: Metastasierungsbild eines Bronchuskarzinoms im bronchioalveolären Abschnitt, durch intrakanalikuläre und lymphogene Ausbreitung multizentrische Entstehung vortäuschend. Tod nicht selten durch respiratorische Insuffizienz bei völliger Auskleidung aller Alveolen durch Tumorformatiomm.
polymorphzelliges Karzinom	14 %	Sammelgruppe undifferenzierter Karzinome mit unterschiedlichen Strukturen (hierzu werden auch die großzelligen gerechnet).

modifiziert nach HÄUSER und SEIFERT (32, 62).

Lokalisation:

zentral: ca. 70 %
peripher: ca. 30 %

Das Bronchialkarzion tritt häufiger in der rechten Lunge auf, 50 % aller Karzinome finden sich im Oberlappen; Ausgangspunkt sind überwiegend die Segmentbronchien. Die Metastasierung erfolgt frühzeitig lymphogen in die bronchopulmonalen, später in die paratracheobronchialen und subkranialen Lymphknotengruppen zu den paratrachealen Stationen (SEIFERT, HÄUSER, DOLD). Hämatogene Fernmetastasen finden sich bevorzugt im Gehirn, den Nebennieren und im Skelettsystem, werden aber auch in der Leber, der Niere, der Schilddrüse und im Pankreas

angetroffen. Tumorbefall des Peri- und Myocards, der Hohl- und Lungenvenen, großer Arterien und des Oesophagus können beim Bronchialkarzinom vorkommen (32).

1.2.3 Klassifikation

Unter vielen Möglichkeiten der Klassifizierung der Lungentumoren soll die Klassifikation der INTERNATIONAL UNION AGAINS CANCER (UICC) hervorgerufen werden, da sie vom CANADIAN NATIONAL TNM COMMITTEE (CNS), DEUTSCHSPRACHIGES TNM COMMITTEE (DSK), INTERNATIONAL COMMISSION ON STAGE GROUPING IN CANCER OF RESULTS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF RADIOLOGY (ICPR) und JAPANESE JOINT COMMITTEE (IJC) anerkannt ist, und daher in den nächsten 10 Jahren ihre Gültigkeit behalten wird (66):

T x: positive Zytologie
T 1: ≤ 3 cm / keine Invasion
T 2: > 3 cm / Ausdehnung
T 3: starke Ausdehnung / Erguß, Atelektase, Tumor weniger als 2 cm distal der Carina
N 0: kein Lymphknotenbefall
N 1: Hiluslymphknotenbefall
N 2: mediastinale Lymphknoten befallen
M 0: keine Fernmetastasen
M 1: Fernmetastasen vorhanden

1.2.4 Diagnostik

Prognostisch entscheidend ist neben der histopathologischen Differenzierung die frühzeitige Diagnose des Tumors. Einer subklinischen Latenzphase folgt ein Tumorstadium, das die klinische Diagnose ab einer Mindestgröße von 1 g Tumormasse entsprechend einer Mindestzellzahl von 10^9 Zellen ermöglicht. Diese Tumorgröße wird frühestens im dritten Jahr nach Beginn der Tumorentstehung erreicht (nach DITTRICH, KAMMER, BRUNNER 1976). Klinische Symptome treten bei 90 % der Patienten meist erst ab einer Tumorgröße von mehr als 2 cm Durchmesser auf (5).

Das diagnostische Programm muß je nach klinischer Situation zur Klärung der Operabilität umfassen:

1. Anamnese:	Rauchgewohnheiten: die fünf häufigsten Symptome: Husten 71 %, Auswurf 57 %, Thoraxschmerz 36,4 %, Atemnot 31 %, Blutbeimengungen zum Auswurf 28 % (21). Besonders zu beachten sind die " Indikatorsymptome " der paraneoplastischen Syndrome (Neuropathie, Myopathie, Endokrinopathie, metabolisches Syndrom) (33).
2. klinische Untersuchung:	hervorzuheben ist der physikalische Befund und die Palpation supraclaviculärer Lymphknoten.
3. Röntgen:	a) Röntgenthorax in 2 Ebenen b) Durchleuchtung c) Szintigraphie d) Tomographie e) Computertomographie
4. Bronchoskopie:	in 47 % der Fälle können Bronchialcarcinome mit starren, in 86 % mit flexiblen Bronchoskopen eingesehen werden; Die Mediastinoskopie ist zur Klärung der Operabilität durch bioptische Gewinnung von Lymphknotenmaterial erforderlich (21).
5. histologische Sicherung:	mögliche Verfahren: a) Probeexcision unter bronchoskopischeroder mediastinoskopischer Sicht b) explorative Thorakotomie mit Biopsie wenn histologische Diagnose durch keine andere Methode zu sichern ist c) transthorakale Nadelbiopsie (9, 21).
6. Sputum- Zytodiagnostik:	als Suchmethode nützlich, Treffsicherheit 77 - 90 %, jedoch bei 2 - 4 % falsch positiven Ergebnissen (21).

2.0 Therapie des Bronchialkarzinoms

2.1 Indikation und Grenzen chirurgischer Therapie

Die chirurgische Therapie (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumektomie, Tracheamanschettenresektion = Sleve Resection) ist bei Fehlen von Kontraindikationen für eine Operation oder Narkose und Aussicht auf radikale Tumorausräumung die Therapie der Wahl. Nach DITTRICH sind 38 - 50 % der Bronchialkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose primär, 20 - 25 % nach explorativer Thorakotomie inoperabel, so daß nur maximal 30 - 35 % der Patienten Aussicht auf eine chirurgische Therapie besitzen. CLEELAND gibt den Prozentsatz der operablen Patienten mit weniger als 20 % an (zitiert nach DEELEY, 19).
Die Operationsfähigkeit wird beurteilt nach Tumorausdehnung (TNM), histopathologischem Typ und internistischen Kontraindikationen. Die Frage, wann eine Operabilität bei Lymphknotenbefall noch gegeben ist, wurde von 83 Thoraxchirurgen in aller Welt schriftlich beantwortet:

> 36 % hielten den Tumor für inoperabel bei Befall der subcranialen und ipsilateralen paratrachealen Lymphknotengruppen
> 40 % hielten die Operation für möglich, bezeichneten die Prognose als sehr schlecht,
> 24 % hielten die Operation nur bei einem Plattenepithelcarcinom für sinnvoll, daß die gleichseitig befallenen Lymphknotengruppen noch nicht durchbrochen hat (PARIS etal 1975, 57).

Absolute Kontraindikationen für ein kurativ chirurgisches Vorgehen sind nachgewiesene hämatogene, pleurale, supraclaviculäre und kontralaterale Metastasen sowie Tumoreinbruch in mediastinale Organe (JÜNGINGER und PICHELMAIER 1979, 38).
Von den histopathologischen Typen muß dem kleinzelligen Karzinom eine Sonderstellung eingeräumt werden; JÜNGINGER und PICHELMAIER halten einen operativen Eingriff beim kleinzelligen Karzinom nur bei peripherem Sitz für gerechtfertigt.
Die häufige Inoperabilität wird auf die Ausdehnung des Tumors bei Diagnosestellung zurückgeführt (u.a. DITTRICH).

Kontraindiziert ist ein chirurgischer Eingriff bei Gewichtsabnahme größer 2 kg pro Woche über 2 Monate, Verminderung des Körpergewichtes um 15 - 20 %, Lebensalter über 70 Jahre, respiratorischer oder metabolischer Azidose und manifester Herzinsuffizienz; die Lungen- und Kreislauffunktion sollten gewissen Minimalanforderungen genügen (38, 21).
Trotz dieser Einschränkungen, die bedingen, daß nur ein kleiner Teil der Patienten überhaupt der Operation zugeführt werden kann, ist die Prognose für dieses selektionierte Patientenkollektiv schlecht.

Ergebnisse alleiniger chirurgischer Therapie bezogen auf

		Anteil / Überlebenszeit
Tumorstadium:		
DITTRICH 1976 (21)	symptomatisch Stadium 1 Pneumektomie	20 - 30 % 5 Jahres Üz.
	Stadium 2	20 - 30 % 5 Jahres Üz.
	Stadium 3	6 - 10 % 5 Jahres Üz.
BLEHER 1978 (10)	hilärer Lymphknotenbefall	15 - 20 % 5 Jahres Üz.
	mediastinaler Lymphknotenbefall	10 % 5 Jahres Üz.
histologischen Typ:		
SELAWRY 1974 (63)	Pflasterzell-Karzinom	28 % 5 Jahres Üz.
	kleinzelliges Karzinom	5 % 5 Jahres Üz.
	Adenokarzinom	17 % 5 Jahres Üz.
	großzelliges Karzinom	15 % 5 Jahres Üz.
Operationsverfahren:		
JÜNGINGER und PICHELMAIER 1979 (38)	Pneumektomie	25 - 42 % 5 Jahres Üz.
NAEF 1978 (54)	Segment oder Bronchusresektion	11,6 % 5 Jahres Üz.

diagnostisches Verfahren:

WIDOW 1978 (71)	frühzeitige Erfassung durch Röntgenreihenuntersuchung	34 - 38 %	5 Jahres Üz.
	" klinische Diagnose"	27 - 30 %	5 Jahres Üz.
ohne Bezug:			
MORRISON et al 1963 (52)	30 Patienten	26 %	4 Jahres Üz.

2.2 Indikationen für eine Chemotherapie des inoperablen Bronchialkarzinoms

Fortgeschrittene Tumorausdehnung und / oder internistische Kontraindikationen nehmen den meisten Patienten die Aussicht auf eine kurative chirurgische Therapie. Bei diesen Patienten, zuzüglich derer, die den operativen Eingriff scheuen, ist die Indikation für eine palliative Systemtherapie zu prüfen.

1. Indikation:

Nach SENN (64) ist eine absolute Indikation zu einem internistisch - onkologischen Behandlungsversuch gegeben,wenn

- " statistisch eine gute Aussicht auf Therapieerfolg besteht und das anzuwendende Mittel relativ wenig Nebenwirkungen zeigt;

- sehr gute, unter Umständen kurative Therapieaussichten bestehen, welche die Inkaufnahme vorübergehender starker toxischer Nebenerscheinungen rechtfertigen;

- gute mittelfristige palliative Therapieerfolge zu erwarten sind, bei subjektiver und objektiver akzeptabler chronischer Toxizität. "

Eine relative Indikation liegt vor, wenn " bei statistisch geringer Aussicht auf einen Therapieerfolg

- eine ausgesprochene Behandlungsbedürftigkeit

von Seiten des Patienten besteht;

- keine unmittelbare Behandlungsbedürftigkeit besteht und / oder von der in Frage kommenden Behandlung stärkere toxische Nebenwirkungen zu erwarten sind;

- der Einfluß der Therapie auf das Geschwulstwachstum mangels messbarer Tumormanifestationen nicht objektiviert werden kann." (64)

Der Einsatz einer mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbundenen Chemotherapie darf sich nicht orientieren an einer Lebensverlängerung um jeden Preis, sondern er soll objektive Tumorprogression und subjektives Befinden in Relation stellen. Nach ILLIGER liegt eine Behandlungsbedürftigkeit vor, " wenn entweder

- subjektive Beschwerden bestehen, die auf den Tumor oder Metastasen zurückzuführen sind,

oder

- eine objektivierbare Progression der Erkrankung solche Beschwerden in absehbarer Zeit erwarten läßt. " (36)

2. Voraussetzungen:

Vor einer zytostatischen Therapie sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein (u.a. STACHER, 21):

a) Die Diagnose ist histologisch gesichert.
b) Ausweitung und Tumorstadium sind exakt abgeklärt.
c) Der Patient ist chirurgisch inoperabel.
d) Die wichtigsten Organfunktionen (Knochenmark, Leber und Niere) sind weitgehend funktionsfähig.

Vor Therapiebeginn ist ein Behandlungsplan zu erstellen. Dieser sollte enthalten (u.a. NAGEL, SENN, 55, 64):

1. Verordnung der Tumortherapie
2. Zeitpunkt des Therapiebeginns
3. Zeitpunkt der weiteren Medikamentengaben

4. Zeitpunkt der Zwischenkontrollen
5. Untersuchungen bei den Zwischenkontrollen
6. Zeitpunkt der ersten Erfolgsbeurteilung
7. Verhaltensrichtlinien bei medikamentösen Nebenwirkungen, und
8. Verordnung zusätzlicher Maßnahmen.

HUTCHINSON hebt drei Ursachen für das Nichtansprechen zytostatischer Therapie hervor (zitiert nach GROSS, 29) :

1. Mangel an genügend wirksamen Substanzen oder umgekehrt natürliche Resistenz der Tumorzellen a priori;
2. Mangel an unterschiedlicher Empfindlichkeit von kranken und gesunden Geweben;
3. Entwicklung drogenresistenter Zellkerne durch eine oder aufeinanderfolgende spontane Mutationen.

DEVITA (20) zählte 1975 das kleinzellige Bronchialkarzinom zu den Tumoren, die gelegentlich auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. Auch bei den übrigen histologischen Formen wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von Mono- und Polychemotherapieschemata angewandt, ohne daß sich eine Therapiemodalität als eindeutig überlegen erwies. Das zeigt an, daß auch in Zukunft weitere klinisch - therapeutische Studien erforderlich sind.

2.3. Die Strahlentherapie

Analog den Voraussetzungen für eine Chemotherapie müssen vor Beginn der Radiotherapie, die bei Inoperabilität lange Zeit als Therapie der Wahl galt, organ- und tumorspezifische Voraussetzungen klar umrissen sein.
LEE (43) entscheidet über Indikation und Ziel der Behandlung anhand dreier Faktoren:
1. Allgemeinzustand des Patienten
2. Histologische Form
3. Stadium der Erkrankung
Das Ziel der Behandlung kann einerseits die kurative radikale

Tumorvernichtung (" radical treatment "), andererseits die palliative Linderung der Beschwerden sein.

2.3.1 Die kurative Radiotherapie

DEELEY (19) fordert für ein kuratives Vorgehen:

1. Der Allgemeinzustand des Patienten muß eine mindestens vierwöchige Radiotherapie tolerieren können, die Lungenfunktion muß minimalen Erfordernissen genügen;
2. Kleinzellige und anaplastische Karzinome sollen bevorzugt bestrahlt werden;
3. Akute Infektionen müssen vor Beginn der Therapie antibiotisch behandelt werden;
4. Hämorrhagischer und / oder Tumorzellen enthaltender Pleuraerguss können die Bestrahlung von mehr als einer Thoraxhälfte erfordern
5. Alter, tuberkulostatisch einstellbare Lungentuberkulose, Obstruktionssyndrom der Vena cava superior stellen keine Kontraindikationen für eine Bestrahlung dar.

LEE (43) hält eine kurative Strahlentherapie für möglich, wenn Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall auf einen Hemithorax, Mediastinum und ipsilaterale Lymphknotenstationen begrenzt sind.

Vor Beginn einer Radiotherapie wird in interdisziplinärer Zusammenarbeit eines Medizinphysikers und Strahlentherapeuten ein Bestrahlungsplan ausgearbeitet, um die nach SACK (59) wichtigsten Fehler der Strahlentherapie zu vermeiden:

> " die Unterdosierung, die zum Rezidiv führt und die Überdosierung, die zur Nekrose führt. "

Tabelle 2:

Bestrahlungsplanung nach SACK:

Festlegung des zu bestrahlenden Zielvolumens und der erforderlichen Tumordosis
biologische Bestrahlungsplanung - Strahlenart, Fraktionierung, Serien, Sensibilitätssteigerung
Abgrenzung und Lokalisation des Herdes

Einstellung eines individuellen Körperquerschnittes
Schonung benachbarter Organe

Die Bestrahlung sollte nach DEELEY (19) einen 2 cm tumorfreien Rand und das gesamte Mediastinum miteinbeziehen, das LINE und DEELEY bei 83 % ihrer Patienten hilären und bei 57 % paratrachealen Lymphknotenbefall feststellten. Während früher die Orthovolttiefentherapie nur mit erheblichem Aufwand (Mehrfeldertechnik, Bewegungsbestrahlung, Siebbestrahlung, Serienbestrahlung) und suboptimalen Strahlendosen den Tumor erreichen ließ, konnte durch die Einführung der Megavolttechnik die Dosis nach den für die Tumorvernichtung erforderlichen Kriterien bestimmt werden, während vorher die Strahlentoleranz der Haut limitierend wirkte. Die Vorteile der Megavolttherapie (Telekobalt, 1 - 50 MV ultraharte Röntgenstrahlen, 20 - 50 MV Elektronen, schnelle Neutronen) liegen nach HELLRIEGEL (34) in der erheblichen Hautschonung durch Verlegung des Dosismaximums in die Tiefe bei Verringerung der Streustrahlung. Die Frage, ob höhere Gesamtdosen bessere Ergebnisse mit sich bringen, wurde von BELING und EINHORN verneint, PIERQUIN etal (zitiert nach DEELEY) berichten von 688 Patienten, bei denen die Strahlendosis (1500 - 7000 rad) nur geringen Einfluß auf die Ergebnisse hatte. SACK und DOLD halten, um einen kurativen Effekt zu erzielen, Gesamtdosen von 5000 - 6000 rad für erforderlich (22). LEE hebt hervor, daß die optimale kurative Strahlendosis für jedes der vier Hauptformen nicht eindeutig festzulegen ist und Angaben in der Literatur zwischen 3000 rad in drei Wochen und 6000 rad in sieben Wochen schwanken (43).

Für die Fraktionierung der Bestrahlung läßt sich ebenfalls kein einheitlicher Modus festlegen. Eine klinisch kontrollierte Studie fand im Vergleich einer täglichen Bestrahlung an fünf Tagen der Woche mit zweiwöchentlichen Intervallen (bei Reduzierung der Gesamtdosis um 20 %) kein unterschiedliches Ergebnis (DEELEY, 19). Die Fraktionierung soll den Bedürfnissen des Patienten mitentsprechen, um ihm Belastungen durch tägliche Bestrahlungstherapien zu ersparen.

2.3.2 die palliative Radiotherapie

Subjektive Beschweren im fortgeschrittenen Tumorstadium können durch palliative Bestrahlung gelindert werden. Die palliative Radiotherapie ist eine Kurztherapie, die bei Erzielen einer Palliation sofort beendet werden sollte (19). KOISCHWITZ und BOLD weisen darauf hin, daß die Strahlenqualität nicht im Hochvolt- bzw. Megavoltbereich liegen muß (40). Die Bestrahlungsdosis variiert nach LEE zwischen 2000 rad in einer Woche und 3500 rad in dreieinhalb Wochen, DEELEY hält auch eine Einzelbestrahlung für möglich.
Bisherige Ergebnisse:

Autor	Symptom	Erfolgsrate in %
LEE	Husten,Dyspnoe, Dysphagie,Obstruktionssyndrom der Vena cava superior	50 - 75 %
DEELEY	Hämoptoe	94 %
	Husten,Dyspnoe, Brustschmerz	70 %

KOISCHWITZ und BOLD fassen die Ziele einer palliativen Strahlentherapie zusammen:

> " Die Belästigung des Patienten so gering zu halten wie möglich."
> und
> " Die lokale Tumorwirkung bzw. das lokale Tumorwachstum in ausreichendem Maß für eine gewisse Zeit einzudämmen."

2.3.3 die klinische Anwendung radiosensibilisierender Substanzen

Bereits 1948 beschäftigten sich MITCHELL und seine Mitarbeiter mit der Möglichkeit, den Bestrahlungseffekt zu potenzieren; 1960 veröffentlichten sie ihre Ergebnisse mit Synkavit, in denen sie nachwiesen, daß nach intravenöser Inhektion in 40 % der Fälle der biologische Effekt der Bestrahlung vergrößert wurde (47). Physiologische (z. B. hyperbare Oxygenisation), physikalische und chemische Methoden wurden mit unterschiedlichem Erfolg angewandt (26 b).

Tabelle 3

Strahlensensibilisierende Substanzen

MITCHELL, 1967 (zitiert nach HELLRIEGEL, 25).

1. Sauerstoff: Steigerung des O_2 - Partialdruckes im Tumorgewebe während der Bestrahlung
2. H_2O_2
3. Andere Radikalakzeptoren und gewisse Elektronenakzeptoren in wässriger Lösung: z.B. NO, Chinone, Trypanblau
4. Komplexbildung mit DNS: Actinomycin D, Menadion
5. Änderung der chemischen Struktur der DNS: z.B. BUDR, INDR
6. Änderung der chemischen Struktur der RNS: z.B. 5 - FU
7. Reaktion von Sulfhydrilgruppen: z.B. Menadion, Vit. K 5 Jodessigsäure
8. Nahe verwandte SH - haltiger Strahlenschutzstoffe: z.B. Isocystein,
9. Speicherung von Strahlensensibilisatoren in den Tumorzellen: Cholin, Trypanblau, Synkavit, Aktinomycin D
10. Verschiedene fluoreszierende Substanzen: z.B. Hämatoporphyrin
11. Schilddrüsenhormon
12. Steroide und verwandte Substanzen: Testosteron, Oestrogene, Gestagene
13. Vitamine und ähnliche Körper: Lactoflavin, Synkavit
14. Antimetabolite: Methotrexat, BUDR
15. Mitosegifte: Colchicin, SP - G, SP - I
16. Verschiedene Stoffe: Urethan, Cholinchlorid
17. Immunologische Verfahren
18. Synchronisation der Zellcyclusphasen, Bestrahlung in der strahlensensiblen Phase)

GOFFINET und BAGSHAW fordern von der idealen radiosensibilisierenden Substanz (26 b):

1. Sie soll selektiv die Radiosensibilität im Tumor erhöhen bei Schonung des gesunden Gewebes - oder
2. Die Radiosensibilität im gesunden Gewebe senken.
3. Die Strahlendosisantwortkurve soll durch selektive Anreicherung der Substanz im Tumorgewebe so verändert werden, daß keine Veränderungen im normalen Gewebe stattfinden.
4. Eine radiosensibilisierende Substanz im eigentlichen Sinne wirkt nur in Kombination mit Bestrahlung vernichtend auf eine Zellpopulation.

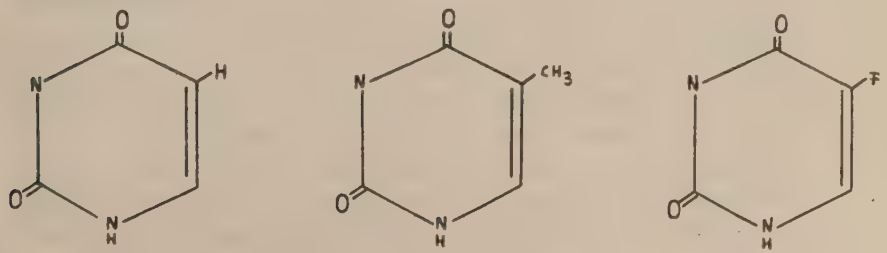
Die Entwicklung einer radiosensibilisierenden Substanz, die ohne wesentliche Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe den tumoriziden Effekt vergrößert, wird Aufgabe der Forschung nächster Jahre sein. Sack weist nach seinen Erfahrungen mit kombinierter Therapie darauf hin, mehr als bisher auf Nebenwirkungen zu achten, um über Nutzen und Gefahren mehr Klarheit zu erlangen (60).

2.4. 5 - Fluoro - Uracil

2.4.1 Chemische Struktur

Aus der Reihe der radiosensibilisierenden Substanzen mit zytostatischer Eigenwirkung gehört das fluorierte Pyrimidinderivat 5 - Fluoro - Uracil (5 FU) in die Gruppe der Antimetabolite .
Im 5 - Fluoro - Uracil ist das 5- H Atom des Uracil, bzw. die 5 - Methylgruppe des Thymins durch ein Fluor - Atom ersetzt (12)

Abbildung 1:



Da Forschungen mit experimentell gesetzten Tumoren bestätigten, daß Uracil bevorzugt in die Geschwulstzellen eingebaut wird, synthetisierten HEIDELBERGER und DUSCHINSKY et al den Pyrimidinantagonisten 5 - Fluoro - Uracil, der in einer Serie von transplantablen Tumoren in Tierversuchen wachstumshemmende Wirkung zeigte (12).

2.4.2 Wirkungen im Nukleinsäurestoffwechsel

5 - Fluoro - Uracil greift im Zellstoffwechsel direkt in die RNS - Synthese ein und interferiert durch kompetitive Enzymhemmung mit der DNS - Synthese (12, 26 b, 46, 24) :

1. 5 - FU bildet durch Einbau in die Ribonucleinsäure eine " falsche " Fluoro - Ribonukleinsäure.
2. Durch Transformation in Fluorodesoxyuridylsäure (über Fluorodesoxyuridin und Fluorodesoxydin - Monophosphat) hemmt 5 - FU kompetitiv die Thymidinsynthetase, die die fluorierte Form des DNS - Bausteins Desoxyuridylsäure nicht in Thymidylsäure umwandeln kann.

Die Hemmung der Thymidinsynthetase soll für die zytostatische Wirkung des 5 - Fluoro - Uracil verantwortlich sein (BOLLAG 1970,12)

2.4.3 Synchronisationseffekte im Zellzyklus bei kombinierter Anwendung von 5 - FU und Bestrahlung

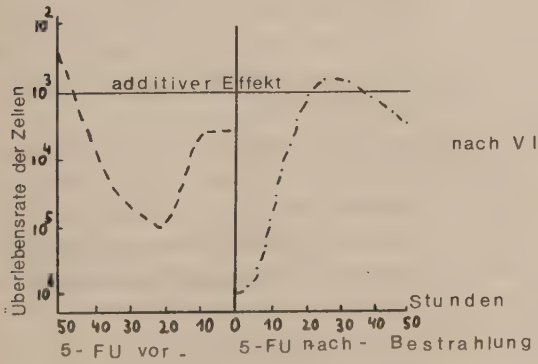
BAGSHAW veröffentlichte Ergebnisse seiner in Vitro Versuche mit Zellkulturen, die nach Inkubation mit dem halogenierten Pyrimidin 5 - Bromodesoxycytidin und anschließender Bestrahlung eine eindeutig niedrigere Überlebensrate zeigten als nach alleiniger Bestrahlung (7). Das fluorierte Pyrimidin 5 - Fluoro - Uracil erwies sich ebenfalls als radiosensibilisierende Substanz. Einen bestrahlungspotenzierenden Effekt des 5 - FU auf transplantable Tumor im Tierversuch beschreiben HEIDELBERGER et al, VERMUND et al bestätigten es durch eigene Ergebnisse (67). 5 - Fluoro - Uracil bewirkt einen Proliferationsblock zu Beginn der DNS - Synthese (26 a, 35). Durch synchronisiertes Verharren in der Synthesephase (S) durchlaufen die Zellen

anschließend gemeinsam die besonders strahlensensible praemitotische Phase (G2), in der hochenergetische Teilchen mit größter Sicherheit den Zelltod bewirken (34, 26 a). HELPAP und SIEMENS verweisen auf die Nachteile eines Synchronisationsverfahrens (35):

1. Die ebenfalls synchronisierten Normalzellpopulationen können leichter durch Bestrahlung geschädigt werden.
2. Es kann Resistenz gegen den Synchronisator bestehen.
3. Es kommen nur rasch proliferierende Tumoren in Frage.

Nach Angaben in der Literatur läßt sich kein einheitliches Therapieschema für die kombinierte Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung festlegen. MOERTEL et al applizierte mit Beginn der Bestrahlung in drei Tagen eine Gesamtdosis von 45 mg/kg Idealkörpergewicht, hebt aber hervor, daß er diese Form nur wegen der einfachen therapeutischen Anwendung bevorzugt (51).
VIETTI et al hält diese Form auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen für uneffektiv und empfiehlt die tägliche Applikation von 5 - FU in kleinen Dosen nach der Bestrahlung (68).

Abbildung 2:



nach VIETTI et al 1971(68)

Die 5 - FU Applikation 14 Stunden vor Bestrahlung zeigt einen maximalen Effekt, der aber insgesamt niedriger ist als nach 5 - FU - Gabe im Anschluß an die Bestrahlung. VIETTI postuliert, daß diese beiden Therapiemodalitäten synergetisch wirken. ARNOTT (6) veröffentlichte eine Pilotstudie über das Rektumkarzinom, in der er basierend auf Erkenntnisse von VIETTI und NITZE eine tägliche Applikation kleinerer Dosen 5 - FU maximal 8 Stunden nach Bestrahlung mit einer Gabe größerer Dosen an abwechselnden Tagen kombiniert mit Radiotherapie verglich. Die Effektivität beider Therapiemodalitäten beschreibt ARNOTT in folgender Weise: " The giving of a 500 mg dose of 5 FU by bolus intravenous injektion prior to X - ray therapy has been shown to be associated with quite marked side - effects and the lower daily dose of 5 - FU would appear to have quite definite advantages in lowering the immediate morbidity while remaining equally effective in controlling symptoms ".

Weitere mögliche Dosismodifikationen von 5 - FU in der onkologischen Therapie:

MOERTEL et al (51)	5-FU Gesamtdosis 40 - 50 mg/kg während der ersten 3 Tage der Raditherapie
ANSFIELD et al (41)	5 - FU: 1.-3. Tag 10 mg/kg, 4. Tag 5 mg/kg, anschließend 5 mg/kg 3 mal wöchentlich, parallel Radiotherapie
COHEN et al (18)	5 - FU: 4. Tag vor Bestrahlung 5 mg/kg täglich, anschließend 5 mg/kg an jedem Bestrahlungstag
GOLLIN et al (27)	5 - FU:1.-4. Tag 15 mg/kg, anschliessend wöchentlich 7,5 mg/kg bis zum Erreichen der Toxizitätsgrenze, parallel Bestrahlung
FLETSCHER et al (24)	5 - FU: beginnend mit 5 Injektionen einer Gesamtdosis von 60 mg/kg, anschließend 2 x wöchentlich 7,5 mg/kg, parallel Radiotherapie

Die Überlegenheit der einen oder anderen Dosierung ist bisher noch nicht erwiesen.

2.4.4 Kombinationsmöglichkeiten der onkologischen Therapie

5- Fluoro - Uracil wurde bisher in der klinischen Praxis in folgenden Therapiemodalitäten angewandt:

1. Die 5 - FU Monotherapie
2. Integriert in der Polychemotherapie
3. In Kombination mit Bestrahlung

Remissionsraten zwischen 5 und 40 % wurden bisher bei Karzinomen der Organe Magen, Mamma, Kolon, Rektum, Ovar, Cervix, Pankreas, Oesophagus sowie dem primären Leberkarzinom erzielt (12, 48). Bekannte Kombinationen in der onkologischen Therapie:

1.	5 - Fluoro - Uracil und Methotrexat/ Vincristin/ Cyclophosphamid/Prednison	Mammakarzinom (35)
2.	5 - Fluoro - Uracil und Adriamycin/Cyclophosphamid	Mammakarzinom (11)
3.	5 - Fluoro - Uracil und Cyclophosphamid/Methotrexat/ Velbe	Bronchialkarzinom (39)
4.	5 - Fluoro - Uracil und Cyclophosphamid/ Vincristin	solide Tumoren im Kopf/Halsbereich (30)
5.	5 - Fluoro - Uracil und ME - CCNU/Vincristin	Kolo/Rektaleskarzinom (49)
6.	5- Fluoro - Uracil und ME - CCNU	Magenkarzinom (50)
7.	5 - Fluoro - Uracil und Cyclophosphamid/Hexamethylmetamin	Ovarialkarzinom (45)
8.	5 - Fluoro - Uracil und BCNU	Pankreaskarzinom (41)
9.	5 - Fluoro - Uracil und Methotrexat/Oncovin/ Cytoxan	Bronchialkarzinom (42)
10.	5 - Fluoro - Uracil und Adriamycin/Methotrexat Cytoxan/Oncovin	Bronchialkarzinom (58)

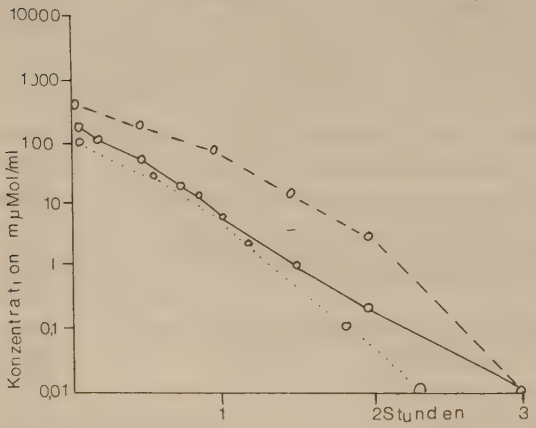
2.4.5 Pharmakokinetik

Plasmakonzentration

Da die Bestimmung der Plasmakonzentration des 5 - Fluoro - Uracils mit Hilfe derRadiomarkierung durch Anwesenheit markierter inak-

tiver Abbauprodukte keinen Nachweis über die Konzentration zytostatisch wirksamen Substanzen geben können, entwickelten CLARKSON et al eine mikrobiologische Nachweismethode, die die Aktivität anhand einer Hemmwirkung auf Streptokokkus fäcalis ermittelt (17):

Abbildung 3 : Plasmakonzentration von 5 - FU nach einmaliger intravenöser Verabreichung an 3 Patienten nach CLARKSON et al 1964 (17)



Gewebskonzentration

Es läßt sich nach den bisherigen Studien feststellen, daß 5 - Fluoro - Uracil nicht selektiv in das Tumorgewebe eingebaut wird, sondern auch eine hohe Affinität zu Lebergewebe und Darmschleimhaut zeigt.

CHAUDHURI et al maßen die Konzentration markierten 5 - FU - 2 - ^{14}C - in verschiedenen Geweben. Ihren Ergebnissen zu Folge soll die höchste Konzentration des markierten 5 - FU - im Tumorgewebe gefunden werden, und zwar 12 Stunden nach Injektion (16 a). Spezifische Radioaktivität des 5 - FU in verschiedenen Geweben in abnehmender Konzentration (32):

Tumor - Leber - Muskel - Haut - Fett.

Auffällig erscheint, daß nach Messungen von CHAUDHURI die Radioaktivität in der Leber nach 12 Stunden immerhin 83 % derer des Tumorgewebes erreicht, während die Konzentration in den übrigen

drei Gewebsformen zwischen 16 % (Muskel) und 4 % (Fettgewebe) variieren.
HARBERS et al beschreiben eine erhöhte Affinität des 5 - Fluoro - Uracils zur Darmschleimhaut (31), weitere Versuche von CHAUDHURI (16 b) mit markiertem 5 - FU ergeben in der Darmschleimhaut eine höhere Aktivität als im Lebergewebe. Die Liquoraktivität des markierten 5 - FU erwies sich als deutlich geringer als die Plasmaaktivität, hielt jedoch 4 mal länger an (53).

Metabolisierung und Ausscheidung:

Sowohl Leber als auch Milz sind zur Metabolisierung des 5 - FU fähig (16 b), tatsächlich findet der Abbau hauptsächlich in der Leber statt (53). Die Metaboliten [illegible] - Fluoro - [illegible] -ureidopropion - säure werden in größeren Mengen im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung des 5 - Fluoro - Uracils erfolgt sowohl renal als auch über die Atemluft. Die Ausscheidungsrate über die Atemluft wird mit 60 % (CHAUDHURI) und 60 - 90 % (MUKHERJE) angegeben, die renale Eliminationsrate ist deutlich geringer: 15 % (CHAUDHURI) bis ca. 24 % (CLARKSON).

2.4.6. Applikation und Dosierung

5 - Fluoro - Uracil wird in der Regel intravenös verabreicht. Ist die intravenöse Injektion nicht möglich, kann 5 - FU auch oral appliziert werden.
Basierend auf den Ergebnissen von GOLLIN et al (27) wurde 1975 an den Universitätskliniken Bonn folgender Therapievorschlag zur Behandlung des regional begrenzten, aber inoperablen Bronchialkarzinoms ausgearbeitet (37):

> 1. - 3. Tag: Jeweils 15 mg/kg 5 - FU i.v.
> anschließend 2 x wöchentlich 15 mg/kg (bezogen auf kg Idealkörpergewicht)
> " Bei Schleimhautveränderungen und gastrointestinalen Störungen und bei cerebellarer Ataxie: 5 FU sofort absetzen.
> Bei Myeolosupression: 5 - FU Dosis reduzieren. "

Leukozyten	Thrombozyten	5 - Fluoro -Uracildosis
über 4000	über 100.000	15 mg/kg
2500 - 4000	60.000-100.000	7,5 mg/kg
unter 2500	unter 60.000	ø

2.4.7 Toxizität und Nebenwirkungen,die bei kombinierter Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung auftreten können

5 - Fluoro - Uracil zerstört wie andere Chemotherapeutika nicht selektiv Tumorgewebe, sondern auch Zellen anderer Gewebe, insbesondere solche, die eine hohe Mitoserate zeigen. Das Hämatopoetische System und die Mucosa des Gastrointestinaltraktes sind am häufigsten betroffen. Zu beachten ist, daß Schäden des gesunden Gewebes durch den Synergismus von Strahlen und Chemotherapie entstehen können. Die häufigsten Nebenwirkungen sind die Myelosuppression (Leukopenie, Anämie, Thrombocytopenie) und gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle). In Kollektiven von FLETSCHER, MOERTEL, ARNOTT und COHEN standen diese Symptome im Vordergrund. (6, 18, 24, 48).
Nebenwirkungen wie Alopezie, Dermatitis, Mucositis und Stomatitis gehören nach den zitierten Untersuchungen zu den seltene-ren, müssen aber bei der Therapie beachtet werden.
Der Knochenmarkssuppression kommt wegen der Gefahr von konsekutiven Infekten eine besondere Bedeutung zu: 2 von 34 Patienten im Kollektiv von FLETCHER starben an pulmonalen Infekten.
5 - Fluoro - Uracil bedingte Lebertoxizität und Neurotoxizität (cerebellar bedingte Symptome wie Ataxie, Vertigo, Nystagmus, Dysphagie, Sprachstörungen) sind beschrieben worden (MILLER 1971, 46).
Im Tierversuch zeigte 5 - FU außerdem antiandrogene und karzinogene Wirkung (46).
BARTH verweist auf das signifikant höhere Risiko einer Strahlenpneumonitis im Falle einer vorausgegangenen oder gleichzeitigen zytostatischen Polychemotherapie (8); SALONEN et al konnten bei Patienten SAAK - Studie weder hinsichtlich der Schwere und Dauer der Pneumonitis noch der Intensität der Fibrose Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen zusätzliche Chemotherapie und alleinige Strahlentherapie feststellen (61).

3.0 Die vorliegende Studie

Die vorliegende Phase - II - Studie ist ein Versuch, die kombinierte Therapie des Bronchialkarzinoms mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.
Als Parameter der Analyse des Therapieerfolges dienen:

1. Die mittlere Überlebenszeit
2. Objektiver Einfluß auf Tumorgröße, BKS und Körpergewicht
3. Subjektive Veränderungen des Befindens
4. Die Verhältnismäßigkeit der Nebenwirkungen zum Therapieergebnis

Die Vorteile einer zusätzlichen Applikation von 5 - FU zur Bestrahlung wird verglichen mit zwei weiteren Therapiemodalitäten, geprüft in klinischen Studien an den Universitätskliniken Bonn:

1. Die Methotrexat - Thiotepa - Therapie kombiniert mit Bestrahlung
2. Die alleinige Strahlentherapie

Bei der Auswertung der genannten Parameter muß auf einige Einschränkungen hingewiesen werden:

1. Aufgrund des neuen Datenschutzgesetzes wird für die Erfassung der Überlebenszeit keine Amtshilfe gewährt. In Fällen, in denen die behandelten Patienten nach stationärer Entlassung weder von den Universitätskliniken Bonn, noch von den Hausärzten regelmäßig ambulant überwacht wurden, war die Überlebenszeit von einem Patienten retrospektiv deshalb nicht mehr zu erfassen, so daß sie in der Statistik nicht berücksichtigt wird.
2. Die Veränderungen des Tumors in Röntgenthoraxaufnahmen und Tomogrammen können als grober Anhalt für die Tumorregression bzw. - progression gewertet werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß eine zweidimensionale Darstellung keine exakte Auskunft über die wahre Größe des Malignoms geben kann.
3. Die Veränderungen des subjektiven Befindens werden mitbeeinflußt durch symptomatische Therapiemaßnahmen (Analgetika, Expektorantien etc).

4. Auffällig war, daß ein Teil der Patienten nach Abschluß der stationären Behandlung die vereinbarten Termine für Kontrolluntersuchungen nicht einhielten oder bei Verschlechterung des Allgemeinbefindens zur stationären Aufnahme in andere näher gelegene Krankenhäuser wechselten und sich damit der Diagnose und Therapie eines möglichen Rezidives an den Universitätskliniken entzogen. Es wird der Versuch unternommen, den Einfluß regelmäßiger Kontrolluntersuchungen und rechtzeitig initiierter Rezidivtherapie auf die mittlere Überlebenszeit zu prüfen.
Eine mögliche Korrelation von Differenzierungsgrad bzw. Tumorstadium und mittlerer Überlebenszeit wird in Kollektiven, aufgeschlüsselt nach histopathologischer Form und TNM - Klassifikation, untersucht. Da eine Vollständigkeit aller Daten in den zugrundeliegenden Krankengeschichten nicht gegeben war, variiert die Gesamtzahl der erfaßten Patienten bei der Darstellung der oben genannten Parameter.

3.1. Das Patientengut

Das Patientengut umfaßt 63 Patienten mit Bronchialkarzinomen unterschiedlichstem Differenzierunsggrad und Tumorstadium, die sich zwischen Mai 1968 und Juni 1979 einer kombinierten Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung unterzogen. 60 Patienten galten als inoperabel; einmal war Operabilität gegeben, der Patient verweigerte jedoch die Einwilligung. 2 Patienten waren voroperiert, 12 mal wurde im Anschluß an die Initialtherapie ein alternatives chemotherapeutisches Schema appliziert.
Die Überlebenszeit eines Patienten mit einem Zweitkarzinom (Prostatakarzinom) wird in der Auswertung miteinbezogen, da er zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch lebte. An dieser Stelle sei auf einen Sonderfall hingewiesen. Bei einem Patienten ergab die Biopsie eines cervikalen Lymphknoten den Verdacht auf ein entdifferenziertes Bronchialkarzinom. Radiologisch konnte die Diagnose jedoch nicht mit letzter Sicherheit bestätigt werden. Dieser Fall wird zur Bestimmung der Überlebenszeit nicht gewertet.

3.2. Kasuistik

In den folgenden Tabellen erfolgt die Darstellung der Patienten anhand der Daten:

1. Alter
2. Histologische Diagnose
3. Tumorlokalisation
4. Tumorstadium (TNM)
5. Vorbehandlung
6. Gesamtdosis 5 - Fluoro-Uracil während der Radio-Therapie (GD)
7. Gesamtherddosis in der ersten Bestrahlungsserie (GHD)
8. Rezidiv - bzw. Folgetherapie
9. Therapiebeginn ggf. Todeszeitpunkt (Stichtag: 26. Oktober 1979)
10. Überlebenszeit in Wochen (ÜZ. t) (Stichtag 26. Oktober 1979)

Tabelle 5:

Gruppe I

Patient	Alter	Histologie	Lokalisation	TNM	Vorbehandlung
1. R.K.	63	verh.Plattenepithel-Karzinom	peripher	$T_2N_2M_0$	OL - Resekt.
2. J.R.	68	verh.Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_2N_2M_1$	OL-Resekt. Radiother.Vincristin, Endoxan, Prednison

Gruppe II

1. J.D.	57	verh.Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
2. H.J.E.	59	großzelliges Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
3. H.F.	51	---	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
4. J.H.	57	---	zentral	$T_2N_2M_1$	-----
5. J.H.	73	nicht verh. Plattenepith. Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
6. W.H.	50	nicht verh. Plattenepith. Karzinom	peripher	$T_2N_1M_1$	-----
7. A.K.	71	verh.Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
8. H.K.	55	wenig differenziertes Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
9. A.S.	63	---	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
10. M.S.	62	Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_1M_0$	-----
11. W.S.	48	verh. Plattenepithel Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
12. P.S.	64	(entdifferenziertes Karzinom nicht eindeutig gesichert)		$T_2N_2M_1$	-----

Gruppe III

Patient	Alter	Histologie	Lokalisation	TNM	Vorbehandlung
1. E.B.	60	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_xM_0$	-----
2. M.J.	44	kleinzelliges Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
3. A.N.	54	anaplastisches Karzinom	zentral	$T_2N_2M_1$	-----
4. H.S.	65	verhornendes Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_2N_2M_1$	-----
5. F.J.S	49	entdifferenziertes Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
6. R.V.	59	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_1M_0$	-----

Gruppe IV

1. K.B.	66	verhornendes Plattenepithel-Karzinom	peripher	$T_3N_2M_1$	-----
2. F.W.B.	70	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
3. A.B.	75	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
4. W. B.	67	----	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
5. W.B.	51	anaplastisches Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
6. W.C.	61	verhornendes Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_1M_0$	-----
7. A.D.	59	kleinzelliges Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	-----
8. A.E.	63	Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	-----
9. L.F.	75	verhornendes Plattenepithel Karzinom	peripher	$T_2N_xM_0$	-----
10. G.F.	72	----	zentral	$T_3N_1M_x$	-----
11. E.F.	70	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_2N_0M_0$	-----

Patient	Alter	Histologie	Lokalisation	TNM	Vorbehandlung
12. J.F.	68	Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_2N_2M_0$	----
13. A.G.	66	---	peripher	$T_3N_2M_x$	----
14. J.G.	72	Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
15. W.G.	57	großzelliges Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
16. G.H.	70	anaplastisches Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	----
17. P.H.	74	nicht verhornendes PlattenepithelKarzinom	zentral	$T_2N_2M_0$	----
18. F.H.	67	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
19. H.I.	71	wenig differenziertes solides Karzinom	peripher	$T_2N_2M_0$	----
20. J.K.	71	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_2N_2M_0$	----
21. E.K.	70	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_2N_0M_0$	----
22. G.K.	65	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
23. J.K.	66	großzelliges Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	----
24. H.L.	55	---	zentral	$T_3N_1M_0$	----
25. G.L.	55	kleinzelliges Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	----
26. O.M.	64	---	zentral	$T_3N_2M_1$	----
27. L.M.K.	63	solides Karzinom	zentral	$T_3N_2M_x$	----
28. E.M.	71	---	zentral	$T_3N_2M_0$	
29. M.M.	57	verhornendes Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	----
30. P.M.	51	Plattenepithel-Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
31. H.M.	67	wenig differenziertes Karzinom	peripher	$T_2N_1M_0$	----

Patient	Alter	Histologie	Lokalisation	TNM	Vorbehandlung
32. J.M.	62	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_2N_2M_0$	----
33. K.P.	67	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_2M_1$	----
34. H.R.	69	Plattenepithelkarzinom	peripher	$T_3N_xM_x$	----
35. J.R.	67	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_xM_0$	----
36. O.R.	54	anaplastisches Karzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
37. F.S.	66	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_1M_0$	----
38. S.S.	72	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_1M_1$	----
39. J.S.	61	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_1M_0$	----
40. O.S.	65	verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_1M_0$	----
41. C.S.	65	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_0M_0$	
42. A.W.	61	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_3N_2M_0$	----
43. J.W.	62	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	zentral	$T_2N_2M_0$	----

Nr.	GD-5-FU	GHD	Folgetherapie	Therapiebeginn	Todeszeitpunkt	ÜZ.t.
Gruppe I						
1.	3000	3000	---	12.6.77	17.10.77	18
2.	4000	6000	---	20.12.77	---	96,4
Gruppe II						
1.	6500	6000	SAAK-Schema Radiotherapie	20.4.76	17.9.77	73,9
2.	5000	4000	Adriamycin/ Vincristin	14.2.77	20.8.77	26,7
3.	7500	6000	Adriamycin/ Vincristin/ Radiotherapie	20.3.75	12.3.76	51,1
4.	1400	4500	Adriamycin/ Vincristin	4.11.75	30.4.76	25,4
5.	5500	6000	SAAK-Schema	7.11.76	4.3.78	68,7
6.	7000	5200	Adriamycin/ Vincristin	30.9.75	29.11.75	8,6
7.	4500	6000	Adriamycin/ Vincristin	5.11.75	12.10.76	48,9
8.	7500	4450	Endoxan/Velbe Methotrexat	17.2.77	26.6.77	18,4
9.	4000	6000	SAAK-Schema	6.7.76	27.10.77	68,2
10.	6640	6000	Methotrexat	2.4.75	23.9.76	77,0
11.	5250	6000	Adriamycin/ Vincristin Radiotherapie	5.5.75	23.1.76	37,6
12.	1500	4080	Adriamycin Vincristin	12.7.76	22.9.76	10,3
Gruppe III						
1.	3500	4250	---	6.12.76	7.1.77	4,6
2.	6000	6000	---	18.2.75	18.3.75	4,0
3.	500	3500	---	9.11.76	17.12.76	5,4
4.	6000	2250	---	14.2.75	8.3.75	3,1
5.	3750	X	---	22.5.68	16.6.68	3,6
6.	2405	4080	---	1.8.78	10.9.78	5,6
Gruppe IV						
1.	4075	6000	Radiotherapie	16.2.77	18.5.77	13,0
2.	X	4500	---	16.6.78	---	70,5
3.	4000	6000	---	4.10.76	9.12.77	61,6
4.	2500	6000	---	3.7.76	19.2.77	33,0

Nr.	GD-5-FU	GHD	Folgethera-pie	Therapie-beginn	Todeszeit-punkt	ÜZ.t
5.	5650	4650	---	3.4.78	15.7.78	14,7
6.	4250	6000	---	28.11.68	6.2.70	62,1
7.	6500	6000	Radiotherapie	3.2.75	5.1.76	48,0
8.	7000	4500	---	14.9.77	15.2.78	22,0
9.	4500	4500	---	17.3.77	---	135,91
10.	4250	6000	---	6.8.76	9.8.77	52,8
11.	400	4560	---	14.11.74	28.11.75	53,7
12.	5250	6000	---	25.7.77	---	117,41
13.	3500	6000	---	.7.4.75	15.11.75	31,7
14.	8500	6000	---	22.8.77	19.11.77	12,7
15.	6000	6000	Radiotherapie	23.2.77	9.11.77	37,0
16.	6500	4500	Radiotherapie	21.3.75	18.6.75	25.4
17.	4500	1500	---	8.9.77	2.12.77	12,1
18.	4500	6000	---	10.6.76	4.12.76	25,3
19.	6750	6000	---	14.10.77	13.9.78	47,7
20.	5750	6000	---	19.7.76	6.1.79	128,7
21.	X	6000	---	10.2.77	X	X
22.	5000	6000	---	2.6.76	28.4.77	47,1
23.	3500	6000	---	24.3.75	10.12.75	37,3
24.	7000	6000	---	12.7.76	16.9.76	9,4
25.	2250	5400	---	23.1.69	25.3.69	8,7
26.	4000	3950	---	19.2.75	17.7.75	21,1
27.	6500	6000	---	2.5.77	15.10.77	23,7
28.	6750	6000	Radiotherapie	31.7.75	---	221 L
29.	3500	6000	Radiotherapie	4.2.75	19.4.76	62,6
30.	8000	4500	---	15.12.76	27.11.77	49,6
31.	4750	5990	---	30.8.77	23.5.78	37,9
32.	3750	6000	---	11.7.75	22.11.75	19,1
33.	7000	6050	---	19.8.77	3.6.78	41,0
34.	3120	6000	Radiotherapie	21.11.75	28.11.77	105,4
35.	6000	4500	---	6.1.75	22.3.75	10,7
36.	4250	6000	---	28.9.76	13.3.77	23,7
37.	3000	6000	Radiotherapie	7.12.77	13.2.79	61,9
38.	5500	4500	---	6.7.76	13.9.76	9,9
39.	6000	6000	---	26.5.76	--	178,31
40.	7000	6000	---	4.4.76	4.1.77	39,3

Nr.	GD-5-FU	GHD	Folgetherapie	Therapiebeginn	Todeszeitpunkt	ÜZ.t
41.	6000	6000	---	7.4.78	27.4.79	55,0
42.	5400	6000	---	14.11.77	2.12.78	54,7
43.	3000	6000	---	17.12.76	28.7.77	31,9

3.3 Anamnestische Daten und klinischer Befund

Alter bei der Diagnosestellung:

Das Alter der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angegeben.

Der jüngste Patient war 44 Jahre alt,
der älteste Patient war 75 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter betrug 63,0 Jahre.

Geschlecht:

90,5 % (57 von 63) der Patienten waren männlichen Geschlechts,
9,5 % (6 von 63) weiblich.

Es fand sich ein Verhältnis Männer : Frauen = 9,5 : 1
Es entsprach damit in etwa den Gegebenheiten von 1971.

Verschleppungszeit bis zur Diagnose:

Die Zeitspanne vom Beginn der verdächtigen Symptomatik bis zum Beginn der diagnostischen Abklärung variierte zwischen:

1 Woche = kürzestes Intervall
4 Jahre = längstes Intervall,

und betrug im Durchschnitt bei 58 Patienten 8,4 Monate.

Bei der Anamnese und klinischen Untersuchung wurden als häufigste Symptome erhoben:

1. Husten: 66,7% (42 von 63)
2. Gewichtsverlust: 63,5% (40 von 63)
3. Dyspnoe: 61,9% (39 von 63)
4. Auswurf: 57,1% (36 von 63)
5. Blutbeimengung im Auswurf: 41,3% (26 von 63)
6. Thoraxschmerz: 25,4% (16 von 63)
7. Zyanose: 12,7% (8 von 63)

62,6 % (36 von 58) zeigten bei der Auskultation einen seitendifferenten Befund.

Anamnestische Einflüsse:

Bei 58 Patienten wurde gezielt nach Nikotinabusus gefragt. 94,8 % (55) Rauchern standen 5,2 % (3) Nichtraucher gegenüber. Diese 3 wiesen folgende histologische Typen auf:

a) Verhornendes Plattenepithelkarzinom
b) Wenig differenziertes Karzinom
c) Entdifferenziertes Karzinom

Laborwerte:

Laborparameter beim Aufnahmestatus:

1. BKS - Erhöhung:	96,8 % (61 von 63)
2. Anämie:	63,5 % (40 von 63)
3. Pathologische Linksverschiebung:	37,8 % (23 von 61).

Diagnose:

Bei 54 von 63 Patienten (85,7 %) war die Diagnose histologisch gesichert:

P.E. bronchoskop./mediastinoskop.:	45
periphere Lungenpunktion:	5
Thorakotomie mit Biopsie:	1
Lymphknotenbiopsie:	2
operative Entfernung einer Hirnmetastase:	1

8 mal ergab die Biopsie unter bronchoskopischer Sicht keinen Nachweis von Tumorgewebe. Bei 9 histologisch nicht verifizierten Fällen wurde die Diagnose durch folgende Untersuchungen gestellt:

radiologische Diagnose:	1
makroskopisch bronchoskop./radiolog./ zytologische Diagnose:	1
makroskopisch bronchoskop./ radiologische Diagnose:	7

3.4. Histopathologische Einteilung und Lokalisation:

Der überwiegende Anteil der Bronchialkarzinome ließ einen hohen Differenzierungsgrad erkennen. Die Plattenepithelkarzinome waren mit 60,3 % am häufigsten vertreten.

Tabelle 6:

Histopathologische Einteilung (n = 54)

Histologische Form	% der histologisch verifizierten Fälle	absolut	peripher	zentral
1. Plattenepithel-Karzinom	60,3	38	5	33
davon verh.Plattenepithel-Karzinom	30	17	3	14
nicht verh. Plattenepithelkarzinom	23,8	15	1	14
nicht näher differenziert	9,5	6	1	5
2. kleinzellige-anaplastische Karz.	11,1	7	0	7
3. Großzelliges Karzinom	4,8	3	0	3
4. solides Karzinom adenoid-cystisch?	1,6	1	0	1
5. entdifferenziertes und wenig differenziertes Karzinom	7,9	5	2	3

Lokalisation (n = 62):

Eine zentrale Lokalisation fand sich bei 54 Patienten, 8 mal war das Bronchialkarzinom peripher lokalisiert:

zentral: 87,1 % (54 von 62)
peripher: 12,9 % (8 von 62)

rechtes Bronchialsystem: 34 (54,8 %)
linkes Bronchialsystem: 25 (40,3 %)
beiderseits: 3 (4,8 %).

Bronchus/Lobus	rechts	links	beiderseits
Oberlappen	21	13	--
Zwischenbronchus	3	--	--
Mittellappen/Lingula	1	1	--
Hauptbronchus	--	3	--
Unterlappen	4	6	--
mehr als ein Bronchus betroffen	5	2	--
beiderseits	--	--	3

TNM - Klassifikation:

Zum Ausschluß hämatogener Fernmetastasen gehörten in der Regel zum diagnostischen Programm:

1. Leber- Milzszintigramm
2. Hirnszintigramm
3. Röntgen der Wirbelsäule,
   Schädel, Becken
   ggf. ergänzt durch ein
4. Skelettszintigramm

Bei 21 von 58 Patienten, bei denen die Minimalerfordernisse zur Beurteilung gegeben waren, fanden sich hämatogene Fernmetastasen.

Stadium $T_{1-3}N_{0-2}M_0$: 63,8 % (37 von 58)

Stadium $T_{1-3}N_{1-2}M_1$: 36,2 % (21 von 58)

3.5. Die 5 - Fluoro - Uracil - Therapie:

Gesamtdosis in der ersten Woche:
Entsprechend dem Therapievorschlag I/75 der Universitätskliniken Bonn soll 5 - Fluoro - Uracil initial mit 15 mg/kg Idealgewicht vom 1. - 3. Tag dosiert werden.
Gesamtdosis in der 1. Woche in der vorliegenden Studie:(mg)

500:	1
600 - 1000:	6
1100- 1500:	20
1600- 2000:	7
2100- 2500:	10
2600- 3000:	17
3500:	1
3750:	1

5 - Fluoro - Uracil wurde ein bis drei mal wöchentlich appliziert. Die Gesamtdosis pro Woche in der Folgetherapie - sich orientierend an der Knochenmarksfunktion - variierte zwischen 1 x 400 mg und 3 mal 1000 mg.

Gesamtdosis während der stationären Therapie bei 61 Patienten (mg):

500:	1
1100 - 2000:	1

2100 - 3000: 6
3100 - 4000: 12
4075 - 5000: 12
5100 - 6000: 13
6100 - 7000: 12
7100 - 8000: 3
8500: 1

6 Patienten verstarben während oder kurz nach vorzeitig beendeter Therapie. Bei den übrigen Patienten stellt sich die Verteilung der Gesamtdosis wie folgt dar (mg) :

1000:	0	5100 - 6000:	11
1100 - 2000:	1	6100 - 7000:	12
2100 - 3000:	5	7100 - 8000:	3
3100 - 4000:	10	8500:	1
4075 - 5000:	12		

Gesamtdosis bezogen auf kg Körpergewicht (Körpergewicht zu Beginn der Therapie):

40 mg :	2	91 - 100 mg :	3
40 - 50 mg :	6	101 - 110 mg :	4
51 - 60 mg :	3	111 - 120 mg :	4
61 - 70 mg :	12	121 - 130 mg :	1
71 - 80 mg :	8	131 - 140 mg :	1
81 - 90 mg :	9	141 - 150 mg :	2

Am häufigsten (29 x) wurde in diesem Kollektiv eine Gesamtdosis zwischen 60 und 90 mg pro kg Körpergewicht gegeben.

3.6. Die Strahlentherapie:

In der Regel erfolgte die Bestrahlung des Tumors bzw. der Hili oder mediastinaler Lymphknotenmetastasen über ventral und dorsal alternierende Stehfelder. Ab 3000 rad wurde das Bestrahlungsfeld verkleinert durch Ausblendung des Rückenmarkes.
Der überwiegende Anteil der Patienten wurde mit Photonen einer Erzeugungsspannung von 42 Megavolt am Betatron bestrahlt, die übrigen Patienten wurden entweder am Betatron und Gammatron oder ausschließlich mit Telekobalt bestrahlt.

Betatron : 48
Betatron/Gammatron: 12
Gammatron (Telekobalt): 3

Die Gesamtherddosis wurde fraktioniert in Einzeldosen zwischen 150 und 400 rad verabfolgt.
Die Gesamtherddosis in der 1. Bestrahlungsserie variierte je nach Strahlentoleranz, kurativer bzw. palliativer Indikation bei 62 Patienten:

1500 rad:	1
2000 - 4000 rad:	2
3100 - 4000 rad:	4
4100 - 5000 rad:	13
5100 - 6000 rad:	41
6050 rad:	1

Sieben Patienten (11,3 % der erfaßten Daten) wurden mit einer Gesamtherddosis bis 4000 rad bestrahlt, 36 Patienten (58 %) erhielten eine Gesamtherddosis von 6000 bzw. 6050 rad. Hierin enthalten sind 4 Patienten, bei denen zusätzlich die von Metastasen betroffenen supraclavikulären und cervikalen Lymphknotenstationen bestrahlt wurden. Es ergaben sich insgesamt folgende Gesamtdosen:

GHD 3060 (EHD 300):	1
GHD 4000 (EHD 400):	1
GHD 4000 (EHD 300):	1
GHD 6035 (EHD 300):	1

Im fortgeschrittenen Tumorstadium, bei gesichertem lokalen Rezidiv oder bei Auftreten von Fernmetastasen erhielten 11 Patienten eine zweite Bestrahlungsserie. Die Gesamtherddosis variierte zwischen 840 und 3080 rad. Bestrahlt wurden mediastinale, cervicale und supraclavikuläre Lymphknotenmetastasen sowie osteolytische Knochenmetastasen. In drei Fällen wurde die Radiotherapie mit einem chemotherapeutischen Schemawechsel kombiniert: 2 mal wurde Adriamycin und Vincristin, 1 x Methotrexat, Cyclophosamid, Procarbazin und Vincristin (ALBERTO - Schema) parallel zur Bestrahlung appliziert.

Therapiewechsel:

Bei 12 Patienten wurde bei Vorliegen eines Rezidives oder Progredienz der Erkrankung unter 5 - Fluoro - Uracil das chemotherapeutische Schema gewechselt:

Folgetherapie	Histologie
Vincristin/Adriamycin:7	Plattenepithelkarzinome: 3 großzellige Karzinome : 1 histologisch nicht gesicherte Karzinome: 3
ALBERTO-Schema: 3	Plattenepithelkarzinome
Velbe/Endoxan/Methotrexan:1	wenig differenziertes Karzinom
Methotrexat: 1	histologisch nicht gesichert

3.7. Objektive therapeutische Wirkung

Die objektive Wirkung der kombinierten Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung wird anhand von drei Parametern dargestellt:

1. Einfluß auf die Tumorgröße
2. Veränderungen des Körpergewichtes
3. Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Einfluß auf die Tumorgröße

Die Tumorgröße wurde radiologisch anhand von Röntgenthoraxaufnahmen in zwei Ebenen und den Tomogrammen bestimmt. Bei Abweichen des Durchmessers des Tumorkernschattens im Tomogramm und den Röntgenthoraxaufnahmen wurde der Mittelwert beider gewertet. Als Vergleich zur Bestimmung der Remissionsraten diente die Tumorgröße vor Therapiebeginn und die erzielte maximale Verkleinerung des Tumorkernschattens nach Abschluß der Therapie. Patienten, die nach der Therapie ein progredientes Tumorwachstum aufwiesen, werden als " Therapieversager " eingestuft. Stationärer Befund oder Remissionsraten von weniger als 25 % werden in der Gruppe der " No Change " -Patienten zusammengefaßt. Remissionsraten zwischen 25 % und 100 % bilden die Gruppe der " Responders ".
Da eine rein tabellarische Auflistung der prozentualen Verkleinerung des Tumorkernschattens die therapeutische Wirkung nur unvollständig wiedergeben würde, wird der Einfluß auf atelektatische Lungenbezirke und Hilusvergrößerungen gesondert

behandelt, bei diesen Patienten war die praetherapeutische Tumorausdehnung in der Regel nicht exakt messbar. Patienten, die während oder kurz nach vorzeitig beendeter Therapie verstarben sowie Patienten, die frühzeitig mit alternativen chemotherapeutischen Schemata behandelt wurden, werden zur Bestimmung der Remissionsraten nicht erfaßt.

Tabelle 10:

n = 55	%	absolut
1. " Therapieversager"	10,9	6 von 55
2. " No Change "	16,4	9 von 55
3. " Responders "	63,6	35 von 55
4. Gruppe 4	9,1	5 von 55

Die Gruppe 4 umfaßt 5 Patienten, bei denen die Fremdbefundung eine Verkleinerung des Tumorkernschattens beschrieb, das exakte Ausmaß der Remission retrospektiv jedoch nicht mehr quantifizierbar war.

Die Gruppe 2 (" No Change ") enthält drei Patienten mit stationärem Befund. Bei den übrigen war entweder eine geringfügige Remission (1 x) oder eine Besserung der Durchlüftung atelektatischer Lungenbezirke zu verzeichnen (5 x).

Die Remissionsraten der " Responders " sind wie folgt verteilt:

25 - 50 % : 3
50 - 75 % : 4
75 -100 % : 18
100 % : 10

10 von 35 Patienten zeigten eine vollständige Auflösung des Tumorkernschattens; als Vollremission können jedoch nur 7 gewertet werden, da 3 x eine unvollständige rückbildung hilärer Lymphknotenmetastasen erfolgte.Aber auch in diesen Fällen wurde eine Kontrollbronchoskopie nicht durchgeführt.

Aufteilung der Kollektive " Responders " und " Non Responders " nach histopathologischer Differenzierung, Lokalisation und Tumorstadium.

Tabelle 7: " Responders " (n = 35)

Plattenepithelkarzinom	17 von 36	48,6 % der " Responders "
davon		
nicht verhor. Plattenepithel-	7 von 35	20 %
Karzinom		unvollständige Rückbildung

verhornende Plattenepithelkarzinome	7 von 35	20 %
nicht näher differenzierte Karzinome	3 von 35	8,6 %
wenig differenzierte Karzinome	10 von 35	28,6 %
(histologisch nicht gesichert)	8 von 35	22,9 %
lokoregional begrenzt	23 von 35	65,7 %
hämatogene Fernmetastasen	9 von 35	25,7 %
nicht zuzuordnen	3 von 35	8,6 %
zentrale Lokalisation	31 von 35	88,6 %
periphere Lokalisation	4 von 35	11,4 %

Tabelle 8 : " Non Responders " (n = 15)

Plattenepithelkarzinome	14 von 15	93,3 % der " Non Responders
davon		
nicht verhor.Plattenepithelkarzinome	4 von 15	26,7 %
verhornende Plattenepithelkarzinome	9 von 15	60,0 %
nicht näher differenzierte Karzinome	1 von 15	6,7 %
wenig differenzierte Karcinome	1 von 15	6,7 %
lokoregional begrenzt	9 von 15	60,0 %
hämatogene Fernmetastasen	6 von 15	40,0 %
zentrale Lokalisation	12 von 15	80,0 %
periphere Lokalisation	3 von 15	20,0 %

Plattenepithelkarzinome:

In 54,8 % der Fälle (17 von 31) zeigte sich bei den Plattenepithelkarzinomen ein Therapieerfolg. Demgegenüber fanden sich 45,2 % (14 von 31) der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kollektiv der " Non Responders " (d.h. Therapieversager und " No Change ").

wenig differenzierte Karzinome:

Der überwiegende Anteil der Bronchialkarzinome mit niedrigem Differenzierungsgrad (10 von 11) sprach auf die Therapie mit 5- Fluoro - Uracil und Bestrahlung mit Erfolg an. Demgegenüber zeigte sich in einem Fall eine Verschlechterung des Befundes.

Veränderungen des Körpergewichtes:

Das Körpergewicht des tumorkranken Patienten gibt einen objektiven Hinweis auf den Verlauf der Erkrankung und auf die Verträglichkeit der Therapie, da die damit verbundene Abwehrkraft sich oft als limitierend für die Lebenserwartung des Patienten erweist.

Tabelle 9:

Veränderungen des Körpergewichtes nach Therapie mit 5 - FU und Bestrahlung bei 57 Patienten:

	%	absolut
Gewichtsszunahme:	33,3 %	19 von 57
unverändert:	7,0 %	4 von 57
Gewichtsabnahme:	59,7 %	34 von 57

Abbildung 4:

Ausmaß der Gewichtsabnahme (n = 34)

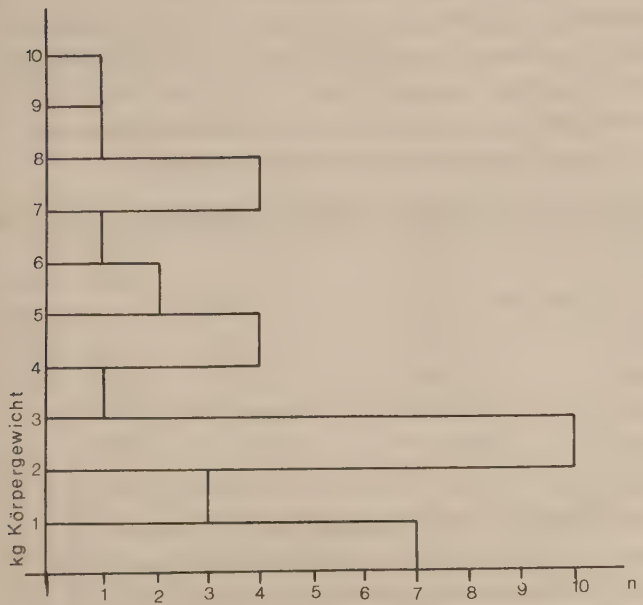
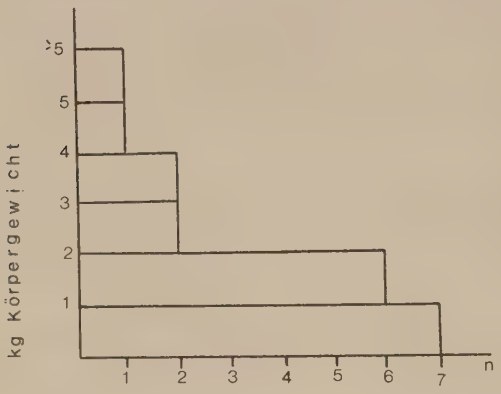


Abbildung 5: Ausmaß der Gewichtszunahme (n = 19)



Die Gewichtsabnahme wirkte sich mit einem Durchschnittswert von 3,7 kg gravierender aus, als die Gewichtszunahme, die durchschnittlich 2,1 kg betrug. Bei 12 von 34 Patienten (35,3 %) der Patienten mit Gewichtsabnahme waren Fernmetastasengesichert, die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt in dieser Gruppe 42,3 Wochen. Demgegenüber wiesen 7 von 23 der Patienten (30,4 %) mit unverändertem oder zunehmendem Gewicht Fernmetastasen auf, die Überlebenszeit betrug im Durchschnitt 56,6 Wochen.

Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

61 Patienten zeigten vor Beginn der Therapie eine erhöhte BKS

Tabelle 9: Verhalten der BKS bei 54 Patienten

	%	absolut
verschlechtert	24,1 %	13 von 54
unverändert	5,6 %	3 von 54
gebessert	70,3 %	38 von 54
davon normalisiert	11,1 %	6 von 54

3.8 Einfluß der Therapie auf das subjektive Befinden

Der tumorkranke Patient wird die therapeutische Wirkung in erster Linie an der Veränderung des subjektiven Befindens messen. Der Einfluß der Therapie auf das subjektive Befinden (Schmerzen, Husten, Dyspnoe) stellt sich bei 60 Patienten wie folgt dar:

Besserung:	45
unverändert:	4
Verschlechterung:	5
(vor Abschluß der Therapie verstorben):	6

3.9 Toxizität und Nebenwirkungen

3.9.1 Hämatopoetisches System:

Bei der Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung werden zwei Therapiemodalitäten miteinander kombiniert, die eine sich potenzierende Wirkung auf das hämatopoetische System ausüben. Die Wirkung auf die Knochenmarksfunktion wird im folgenden Abschnitt anhand der Laborparameter Hämoglobin, Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten dargestellt.

Leukocyten:

Die Kontrolle der Leukocyten (und Thrombocyten) erfolgte in der Regel in 2 - 3 tägigen Abständen. Konsequenzen für die Therapie ergaben sich bei Leukocytenwerten unter $4000/mm^3$. (Therapievorschlag I/75: 4000 - 2500 Halbierung der 5- FU Dosis, unter 2500 Therapiepause).

Tabelle 10: maximale Leukocytensupression während kombinierter Therapie mit 5 - FU und Bestrahlung bei 62 Patienten:

max. Leukocytenabfall pro mm^3	%	absolut
5000	8,1 %	5 von 62
4000 - 5000	17,7 %	11 von 62
3000 - 4000	27,4 %	17 von 62
2000 - 3000	33,9 %	21 von 62
1000 - 2000	9,7 %	6 von 62
500 - 1000	1,6 %	1 von 62
200	1,6 %	1 von 62

In der Gruppe der Patienten mit Leukocytensupressionen unter 2500 pro mm^3 fand sich 4 mal eine höhere wöchentliche Gesamtdosis (28 - 51 mg/kg pro Woche) als bei den übrigen 14 Patienten (9 - 20 mg/ kg pro Woche). Die bei einem Patienten aufgetretene drastische Leukocytendepression bis $200/mm^3$ ent-

stand bei einer irrtümlich zu hohen Dosierung von 3 x 17 mg/kg Körpergewicht pro Woche (3 x 1000 mg).

Fallbeispiel 1:

Der 65 - jährige Patient H.S. mit histologisch gesichertem Bronchialkarzinom und cervicalen Lymphknotenmetastasen erhielt in einem Zeitraum von 2 Wochen eine Gesamtdosis von 6000 mg 5 - FU fraktioniert in 3 x wöchentlicher Applikation von 1000 mg (17 mg / kg Körpergewicht). Die parallel begonnene Bestrahlung mußte nach einer Gesamtherddosis von 2250 rad wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgebrochen werden. Eine anfänglich geringgradig ausgeprägte Leukocytendepression erreichte eine Leukocytopenie von 200 / mm^3, die ad exitum führte. Der Sektionsbefund bestätigte die Todesursache Bronchopneumonie mit Herz- und Kreislaufversagen.

Thrombocyten

7 mal unterschritten die Thrombocyten einen Grenzwert von 100.000 / mm^3. Der niedrigste Thrombocytenwert betrug während stationärer Therapie 80.000 / mm^3.

Erythrocyten:

Ein Vergleich der Erythrocytenzahl vor und nach der Therapie mit 5 - FU und Bestrahlung zeigte bei 48 erhobenen Daten 30 x einen Erythrocytenabfall, 13 x war ein Anstieg der Erythrocyten zu verzeichnen.

Erythrocytenabfall bei 30 Patienten (Mio/mm^3):

0,01 - 1,0	: 28
1,0 - 2,0	: 1
3,0 - 4,0	: 1

Die maximale Abnahme der Erythrocyten betrug 3,12 Mio / mm^3, bei einer Dosierung von 3 x 1000 mg 5 - FU pro Woche und einer Bestrahlung mit einer Gesamtherddosis von 2250 rad (Fallbeispiel 1).

Hämoglobin:

Ein Vergleich des Hämoglobins vor und nach Therapie mit 5 - FU und Bestrahlung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Hb - Abfall (26 x) und Hb - Anstieg (25 x).

Tabelle 11 :

Hämoglobin prae- und posttherapeutisch bei 53 Patienten:

		%	absolut
Hb - Abfall	bis 2 g / 100 ml:	39,6%	21 von 53
	2 - 4 g / 100 ml:	7,5%	4 von 53
	über 4g/ 100 ml:	1,9%	1 von 53
unverändert		3,8%	2 von 53
Hb - Anstieg	Normalisierung der Anämie	15,1%	8 von 53
	gebessert	32,0%	17 von 53

3.9.2 Lebertoxizität

Die Lebertoxizität zytostatischer Therapie ist objektivierbar durch das Verhalten der Transaminasen SGOT und SGPT, LDH, Bilirubin und der Cholinesterase. Nach ILLIGER hat ein Anstieg der Transaminasen bis auf das 2 - fache des Normalbereiches keine Konsequenzen für die Fortsetzung der zytostatischen Therapie. Bei weiterem Ansteigen der SGOT und SGPT gelten folgende Richtlinien, auch wenn diese Werte für die Stoffwechselleistung der Leber und damit für die Metabolisierung der Zytostatika irrelevant sein sollen:

bis 5 x N : Dosismodifikation
bis10 x N : Therapiepause
über 10 x N : Therapieabbruch

Es muß beachtet werden, daß okulte Lebermetastasen, die dem szintigraphischen Nachweis entgehen, einen Anstieg der Transaminasen bewirken können und derartige Metastasierungen bei Progression durch Erhöhung der Leberenzyme auch eine mögliche toxische Wirkung vortäuschen können. Das Verhalten der SGOT und SGPT hatte in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie keine therapeutischen Konsequenzen. Bei einem gesicherten szintigraphischen und klinischen Ausschluß von Lebermetastasen überschritten die SGOT und SGPT in den erhobenen Fällen während der stationären Therapie nicht die 2 x N - Grenze. (Normwert: kinetischer Nachweis im UV-Test bei 25°C optimiert).

3.9.3 Weitere Nebenwirkungen

An weiteren Nebenwirkungen standen zahlenmäßig die lokalen strahlenbedingten Störungen im Vordergrund.

Tabelle 12 :

Nebenwirkung	%	absolut
Übelkeit/Erbrechen	11,1 %	7
Durchfall	7,9 %	5
Abdominalschmerz	6,3 %	4
Infekt, Fieber	11,1 %	7
Mykose	1,6 %	1
Parästhesien	1,6 %	1

Tabelle 13:

lokale strahlenbedingte Schäden	%	absolut
Strahlenfibrose	33,3 %	21
lokales Erythem	15,9 %	10

3.9.4 Nebenwirkungen der Therapie mit 5 - FU und Bestrahlung bei Patienten mit metastasierten Bronchialkarzinomen

21 Patienten - einschließlich derer, die mit alternativen chemotherapeutischen Schemata vor - und nachbehandelt wurden - erhielten im Stadium der Fernmetastasierung eine Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung.

Nebenwirkung auf das hämatopoetische System:

Leukocytendepressionen, die eine Dosismodifikation erforderten, traten bei 17 von 21 Patienten (81 %) auf.

Leukocyten: 2500 - 4000: 10 von 21 (47,6 %)
unter 2500 : 7 von 21 (33,3 %)

Thrombocyten: unter 100.000: 1 von 20 (5 %)

Erythrocyten: Ein Erythrocytenabfall während der stationären Therapie um mehr als 500.000 pro mm^3 wurde bei 5 von 16 (31,2 %) beobachtet, also häufiger als bei lokoregional begrenzten Formen.

Hämoglobin: Bei 9 von 18 Patienten kam es zu einem Hb - Abfall während der stationären Therapie.

Hb -Abfall von 1 - 2 g pro 100 ml: 4 von 18 (22,2 %)

Hb -Abfall größer 2 g pro 100 ml: 2 von 18 (11,1 %)

Tabelle 14:

Nebenwirkungen bezogen auf wöchentliche Dosis bei 21 Patienten mit fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen im Stadium T_{1-3} $N_{0-2}M_1$.

wöchentl. Dosis	n	Leukocyten 2500	Thrombocyten 100.000	gastrointestinale Symptome/Infekte
400-500 mg	3	1 von 3	o von 2	o von 3
500-900 mg	1	0 von 1	0 von 1	0 von 1
1000 mg	11	3 von 11	1 von 10	2 von 11
1400 mg	2	0 von 2	0 von 2	1 von 2
3000 mg	4	3 von 4	0 von 4	3 von 4

Tabelle 15:

sonstige Nebenwirkungen im Vergleich mit Patienten ohne Fernmetastasen (Patienten im Stadium $T_{1-3}N_{0-2}M_X$ nicht mit ausgeführt).

	Stadium $T_{1-3}N_{1-2}M_1$	Stadium $T_{1-3}N_{0-2}M_0$
Übelkeit/Erbrechen	4 von 21 (19,0 %)	3 von 37 (8,1 %)
Durchfall	2 von 21 (9,5 %)	3 von 37 (8,1 %)
Infekte	3 von 21 (14,3 %)	2 von 37 (5,4 %)
Abdominalschmerz	1 von 21 (4,8 %)	2 von 37 (5,4 %)
Mykose	1 von 21 (4,8 %)	0 von 37 (0 %)
Parästhesien	0 von 21 (0 %)	1 von 37 (2,7 %)
Strahlenfibrose	5 von 21 (23,8 %)	11 von 37 (29,7 %)

Das Fallbeispiel 2 soll mögliche Nebenwirkungen verdeutlichen:

Der Patient A.E. litt seit 14 Tagen an Belastungsdyspnoe und Spannungsgefühl über dem Thorax. Die radiologische Verdachtsdiagnose Bronchialkarzinom mit Stenosierung des linken Oberlappenbronchus konnte histologisch bestätigt werden, so daß eine kombinierte Therapie mit 5- FU (3 x 100.000 mg/Woche) und Megavoltbestrahlung eingeleitet wurde. Nach dem der Patient

Temperaturen bis 40°C und eine Leukocytopenie von 1200/mm^3 entwickelte, wurde die Therapie nach einer Gesamtdosis von 7000 mg abgebrochen. Eine Pneumonie mit begleitender Mykose der Wangenschleimhaut konnte erfolgreich antibiotisch und antimykotisch behandelt werden, die gleichzeitig aufgetretenen Durchfälle begleitet von Übelkeit ließen sich symptomatisch beherrschen. Die Radiotherapie wurde anschließend bis zu einer Gesamtdosis von 4200 rad ohne wesentliche Nebenwirkungen fortgesetzt. Der Patient wurde mit 8 kg Gewichtsverlust und einem ausgeprägten Schwächegefühl stationär entlassen und erlag 3,5 Monate später den Folgen des Bronchialkarzinoms.

3.10 Remissionsdauer

Die Remissionsdauer wurde bestimmt im Kollektiv der " Responder " als Zeitspanne zwischen mindestens 25 % - iger Remission und erneutem Tumorwachstum mit mindestens 25 % Progression gegenüber dem Vorbefund. Bei der Diagnose des lokalen Rezidives muß berücksichtigt werden, daß die Kontrolluntersuchungsintervalle (in der Regel alle 4 Wochen) nicht von allen Patienten eingehalten wurden, sodaß die hier benannte " diagnostische Remissionsdauer " nur einen ungefähren Anhalt für die Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidives geben kann. 8 Patienten aus dem Kollektiv der " Responder" erschienen nach der Tumorremission nicht mehr zu den vereinbarten Kontrolluntersuchungsterminen, 3 Patienten verstarben, ohne das ein Rezidiv radiologisch und klinisch gesichert werden konnte. Das lokale Rezidiv wurde bei dem überwiegenden Teil der Patienten in einer Zeitspanne bis 5 Monate diagnostiziert.

bis 5 Wochen: 3
bis 10 Wochen: 5
bis 20 Wochen: 7
länger als 20 Wochen : 6
lebend ohne Rezidiv: 2 (Stichtag 26.10.1979).

Die mittlere Häufigkeit der Rezidive trat somit im Durchschnitt 28,9 Wochen nach Therapiebeginn ein.
Eine eindeutige klinische und radiologische Sicherung des Rezidives war bei einem zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch lebenden Patienten nicht einwandfrei möglich (Fallbeispiel 3):

Bei dem zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 71 - jährigen Patienten E.M. wurde bronchoskopisch ein zirkulär stenosierender Tumor im Bereich des Bronchus intermedius rechts diagnostiziert. Die Biopsie aus dem Fremdgewebe konnte keinen histologischen Nachweis von Tumorzellen erbringen. Ein Leber- Milz-Szintigramm sowie Röntgenaufnahmen des Schädels, Wirbelsäule und des Beckens ergaben keinen Anhalt für das Vorliegen hämatogener Fernmetastasen. Die Megavoltbestrahlung, fraktioniert an vier Tagen der Woche, wurde bis zu einer Gesamtherddosis von 6000 rad gut vertragen. Parallel erhielt der Patient 5500 mg 5 - FU (500 mg an jedem 4. Tag).
Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung war eine weitgehende Eröffnung der Stenose im Zwischenbronchus ohne Befundnormalisierung eingetreten. 8 Monate nach Abschluß der stationären Therapie entwickelte sich ein rechtsseitiger, tumorzellenfreier Pleuraerguss mit einer Atelektase der gesamten rechten Lungenhälfte. Da aufgrund zunehmender Dyspnoe und einer progredienten Verdichtung des rechten Hilus ein Rezidiv wahrscheinlich war, erhielt der Patient eine zweite Bestrahlungsserie kombiniert mit intravenöser Applikation von 5 - FU (1. Woche: 3 x 1000 mg, anschließend 2 x 500 mg/Woche), worauf sich der Erguss weitgehend resorbierte. Retrospektiv wurde die Diagnose des Rezidives in Frage gestellt und differentialdiagnostisch eine Strahlenfibrose im Bereich des rechten Hilus miteinbezogen. Trotz Beeinträchtigung durch einen Herpes Zoster überlebte der Patient zum Zeitpunkt der Datenerfassung 4,6 Jahre seit Therapiebeginn.

3.11 Überlebenszeit nach Therapiebeginn:

Patienten, die nicht regelmäßig zu den vereinbarten Kontrolluntersuchungsterminen erschienen, entzogen sich damit der rechtzeitigen Diagnose und palliativen Therapie eines möglichen Rezidives. Die Kontrolluntersuchungen beinhalteten neben der klinischen und radiologischen Untersuchung die Prüfung der Indikation und Behandlungsbedürftigkeit zu einer ambulanten 5- Fluoro - Uracil - Therapie in Kooperation mit den Hausärzten. Die Überlebenszeit der " Responders ", die nach erzielter Remission die Kontrolluntersuchungstermine bis zum

Eintritt des Todes regelmäßig einhielten, beträgt 63,1 Wochen (20 Patienten), demgegenüber besaß die Gruppe der unregelmäßig überwachten Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 49,3 Wochen (15 Patienten).
In der folgenden Gruppe werden die Patienten zusammengefaßt, die nach stationärer Entlassung weiterhin unter ambulanter Kontrolle mit 5 - FU behandelt wurden (auch wenn nach ambulanter 5 - FU - Therapie ein Schemawechsel erfolgte), sowie Patienten, die im Falle eines Rezidives erneut mit 5 - FU therapiert wurden.

Tabelle 16:

	n	Üz.t (Wochen)
ambulant oder stationär mit 5 - FU weiterbehandelt	31	56,7
nach stationärer Therapie keine weitere 5-FU Therapie	23	43,1

X^2 - 4 - Feldertest: Kein signifikanter Unterschied in der 1 - Jahresüberlebenszeit, Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %.

3.11.1 Patienten mit Therapiewechsel:

Patienten, die im Anschluß an die Initialtherapie bei Vorliegen eines Rezidives mit einem alternativen chemotherapeutischen Schema behandelt wurden, werden in einem gesonderten Kollektiv zusammengefasst. Die 11 Patienten erhielten durchschnittlich 29,5 Wochen eine Therapie mit 5 - FU, die durchschnittliche Überlebenszeit nach Wechsel auf ein anderes chemotherapeutisches Schema beträgt weitere 16,4 Wochen. Die Überlebenszeit nach Therapiebeginn stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 17 : durchschnittliche Überlebenszeit der Therapiewechsler(n=11)

	n	Üz.t. (Wochen)
Vincristin/Adriamycin	6	34,8
ALBERTO-Schema	3	70,3
Velbe/Endoxan/Methotrexat	1	18,4
Methotrexat	1	77,0
insgesamt	11	45,9

Patienten, die das ALBERTO-Schema und Methotrexat erhielten, waren zu Beginn der Therapie frei von hämatogenen Fernmetastasen. 3 x war in der Gruppe I (Vincristin/Adriamycin), 1 x in der Gruppe III (Velbe/Endoxan/Methotrexat) das Stadium $T_{1-3}N_{0-2}M_1$ gegeben.
Überlebenszeit bei Therapiewechsel bezogen auf Tumorstadium:

lokoregional begrenzt	7 Patienten	60,8 Wochen
Nachweis von Fernmetastasen	4 Patienten	19,8 Wochen

Tabelle 18:
Überlebenszeit bei Therapiewechsel bezogen auf histologische Differenzierung

Histologie	n	Üz.t.(Wochen)
Plattenepithelkarzinom	6	52,5
davon		
verhornend	3	53,5
nicht verhornend	2	38,7
nicht näher differenziert	1	77,0
großzelliges Karzinom	1	26,7
wenig differenziertes Karzinom	1	18,4
histologisch nicht gesichert	3	48,2

3.11.2 Vorbehandelte Patienten

Gesondert behandelt werden ebenfalls Patienten, die vor Therapie mit 5 - FU und Bestrahlung vorbehandelt worden waren.

Tabelle 19:

	Vorbehandlung	Üz.t.(Wochen)
Patient R.K.	OL-Resektion, Bestrahlung bis 2400 rad einmalige Stoßtherapie mit Vincristin/Endoxan/Prednison	18
Patient J.R.	OL-Resektion	96,4 L

Stichtag 29. 10. 1979

3.11.3 Patienten, die vorzeitig vor Beendigung der Therapie verstarben

6 Patienten verstarben während oder unmittelbar nach vorzeitig abgebrochener Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung. Zweimal stand die Todesursache nicht in unmittelbaren Zusammenhang zum Tumorleiden (Lungenembolie Differentialdiagnose Myocardinfarkt, Bidenileus). 3 Patienten befanden sich im Stadium ausgedehnter hämatogener Fernmetastasierung.
Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Therapiebeginn beträgt für diese Gruppe 4,4 Wochen.
Es muß somit als Konsequenz gelten, daß bei derartig ausgedehnten Metastasierungen nurmehr eine symptomatische Behandlung erfolgen sollte.

3.11.4 Patienten die ausschließlich mit 5- Fluoro - Uracil und Bestrahlung behandelt wurden

Insgesamt wurden 43 Patienten ausschließlich mit 5 - Fluoro - Uracil und Radiotherapie behandelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit, einschließlich noch lebender Patienten, beträgt in diesem Kollektiv (42 verwertbare Daten) 51,0 Wochen (Stichtag 26. 10. 1979). Die längste Überlebenszeit erreichte ein Patient mit einem histologisch nicht verifizierten Bronchialkarzinom. Er überlebte in einem zum Zeitpunkt der Datenerfassung guten Allgemeinzustand 211 Wochen.

Es lebten bisher (Stichtag 26. 10. 1979):

länger als	26 Wochen	27 von 42 Patienten
länger als	52 Wochen	15 von 42 Patienten
länger als	78 Wochen	6 von 42 Patienten
länger als	104 Wochen	6 von 42 Patienten
länger als	130 Wochen	3 von 42 Patienten
länger als	136 Wochen	2 von 42 Patienten
länger als	178,3 Wochen	1 von 42 Patienten

Einteilung nach histopathologischer Differenzierung

Zahlenmäßig im Vordergrund stehen in dieser Gruppe die Plattenepithelkarzinome, bei denen die nicht verhornenden Karzinome überwiegen.

Tabelle 20: Differenzierungsgrad, n = 42

Histologie	n	Üz.t. (Wochen)
Plattenepithelkarzinome	26	57,0
davon		
nicht verhornend	11	42,9
verhornend	10	70,2
nicht näher differenziert	5	61,5
wenig differenzierte Karzinome	10	29,1
davon		
großzellig	2	37,1
kleinzellig	2	28,4
anaplastisch	3	17,0
nicht näher differenziert	3	36,4
fehlende Histologie	6	61,5

Tabelle 21: Überlebenszeit bezogen auf Differenzierungsgrad im lokoregional begrenzten Tumorstadium

Histologie	n	Üz.t. (Wochen)
Plattenepithelkarzinome	19	61,4
davon		
nicht verhornend	9	41,0
verhornend	7	88,1
nicht näher differenziert	3	59,9
wenig differenzierte Karzinome	5	38,9
ohne Histologie	2	115,2

Tabelle 22 : Überlebenszeit bezogen auf Differenzierungsgrad im Stadium der Fernmetastasierung

Histologie	n	Uz.t. (Wochen)
Plattenepithelkarzinome	6	35,0
davon		
nicht verhornend	2	51,3
verhornend	3	28,5
nicht näher differenziert	1	22,0

Histologie	n	Üz.t. (Wochen)
wenig differenzierte Karzinome	4	18,4
ohne Histologie	2	27,1

Tabelle 23: Überlebenszeit bezogen auf Tumorstadium (n = 42)

TNM	n	Üz.t (Wochen)
$T_{1-3}N_0M_0$	26	61,2
$T_{1-3}N_{0-2}M_1$	12	28,1
$T_{1-3}N_{0-2}M_x$	4	53,5

3.11.4.1 Überlebenszeiten der Patienten mit lokoregional begrenzten Plattenepithelkarzinomen, aufgeschlüsselt nach TNM - Stadium

19 von 43 Patienten in lokoregional begrenzten Tumorstadien zeigten die histologische Diagnose Plattenepithelkarzinom. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Gruppe beträgt 61,4 Wochen (Stichtag 26. 10. 1979).
Bezogen auf die TNM - Klassifikation befanden sich im Stadium

Tabelle 24:

TNM	n	nicht verhornend	verhornend	nicht näher differenziert
$T_3N_2M_0$	6 von 19	3	--	3
T_3N_1M	4 von 19	--	4	--
$T_3N_0M_0$	1 von 19	1	--	--
$T_3N_xM_0$	1 von 19	--	1	--
$T_2N_2M_0$	5 von 19	3	1	1
$T_2N_0M_0$	1 von 19	1	--	--
$T_2N_xM_0$	1 von 19	--	1	--

Stadium $T_3N_2M_0$:

Die durchschnittliche Überlebenszeit der 6 Patienten im Stadium $T_3N_2M_0$ beträgt 43,3 Wochen.

Es lebten länger als	26 Wochen	4 von 6 Patienten
länger als	52 Wochen	2 von 6 Patienten
insgesamt länger als	54,7 Wochen	1 von 6 Patienten.

Die kürzeste Überlebenszeit: 12,7 Wochen
Die längste Überlebenszeit: 70,5 Wochen (der Patient lebte zum Zeitpunkt der Datenerfassung in gutem Allgemeinzustand, Stichtag 26. 10. 1979).

Stadium $T_3N_1M_0$:

Die durchschnittliche Überlebenszeit der 4 Patienten im Stadium $T_3N_1M_0$ beträgt 85,4 Wochen.

Es lebten länger als	26 Wochen	4 von 4 Patienten
länger als	52 Wochen	3 von 4 Patienten
länger als	62,1 Wochen	1 von 4 Patienten

Die kürzeste Überlebenszeit: 39,3 Wochen
Die längste Überlebenszeit:178,3 Wochen (der Patient lebte zum Zeitpunkt der Datenerfassung in gutem Allgemeinzustand, Stichtag 26. 10. 1979).

Stadium $T_3N_0M_0$:

Ein Patient im Stadium $T_3N_0M_0$ überlebte 55 Wochen.

Stadium $T_3N_xM_0$:

Ein Patient im Stadium $T_3N_xM_0$ überlebte 10,7 Wochen.

Stadium $T_2N_2M_0$:

Die durchschnittliche Überlebenszeit der 5 Patienten im Stadium $T_2N_2M_0$ beträgt 61,8 Wochen.

Es lebten länger als	26 Wochen	3 von 5 Patienten
länger als	52 Wochen	2 von 5 Patienten
länger als	104 Wochen	2 von 5 Patienten.

Die kürzeste Überlebenszeit: 12,1 Wochen
Die längste Überlebenszeit: 128,7 Wochen
Ein zum Zeitpunkt der Datenerfassung lebender Patient in gutem Allgemeinzustand überlebte 117,4 Wochen seit Therapiebeginn (Stichtag 26. 10. 1979).

Stadium $T_2N_0M_0$:

Ein Patient im Stadium $T_2N_0M_0$ überlebte 53,7 Wochen.

Stadium $T_2N_xM_0$:

Ein Patient im Stadium $T_2N_xM_0$ überlebte 135,9 Wochen. (lebte zum Zeitpunkt der Datenerfassung, Stichtag 26. 10. 1979, in gutem Allgemeinzustand).

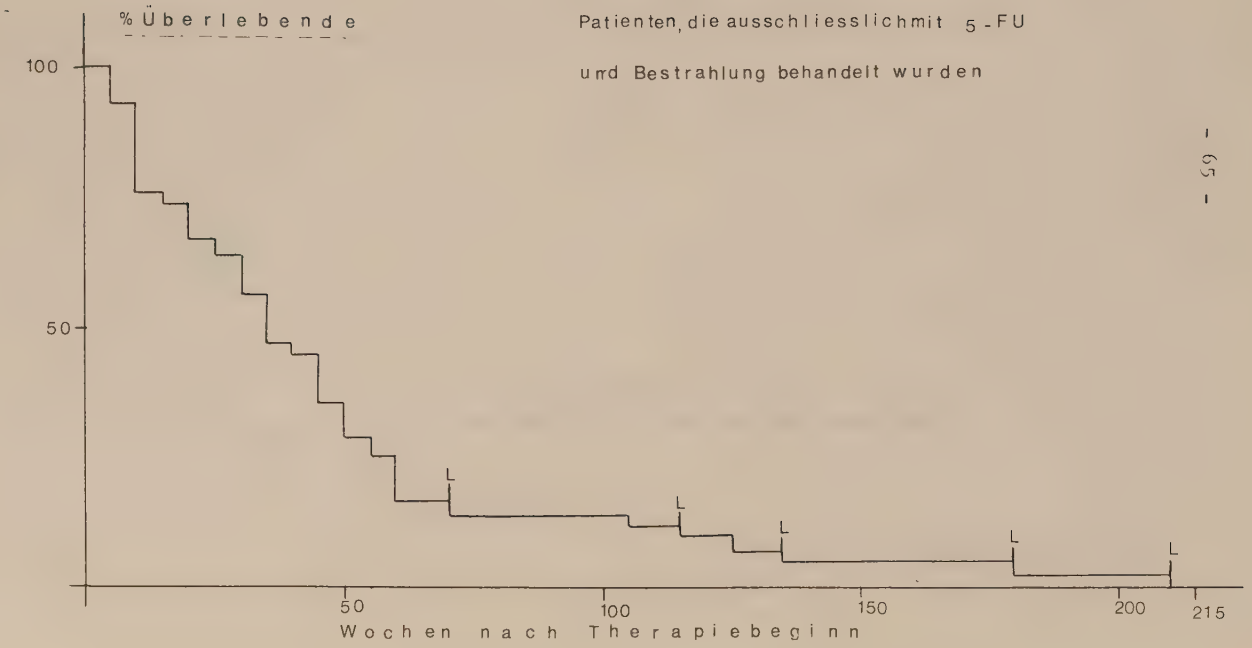
Tabelle 25: Zusammenfassung der Gruppe noch lebender Patienten

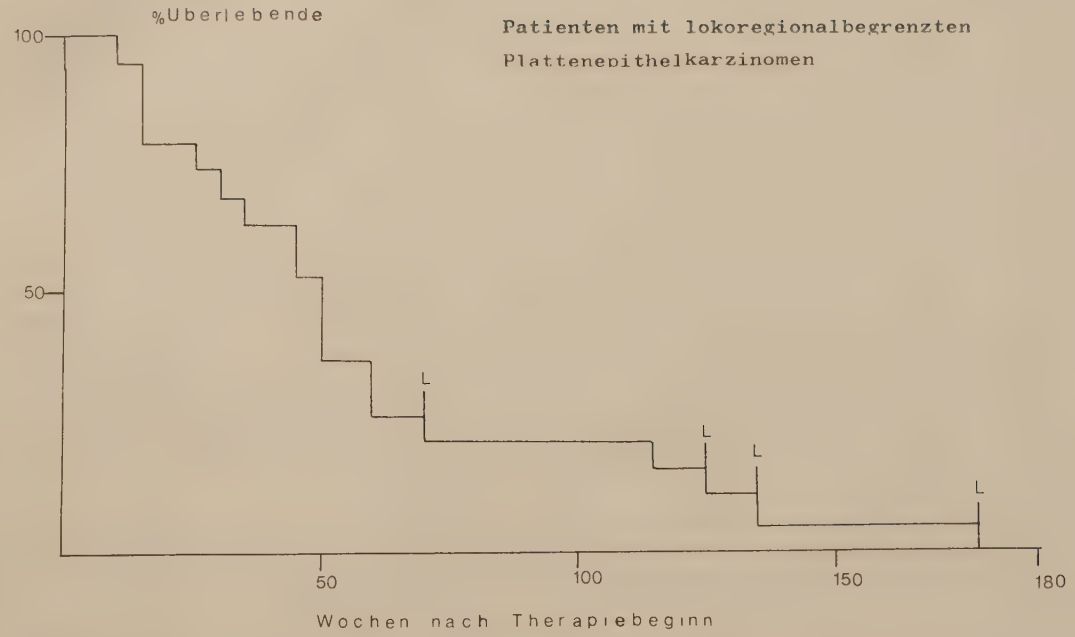
Stadium	n	Histologie	Üz.t. (Wochen)
$T_3N_2M_0$	2	1.Plattenepithelkarzinom	70,5
		2. ohne histologische Diagnose	221
$T_3N_1M_0$	1	Plattenepithelkarzinom	178,3
$T_2N_2M_0$	1	Plattenepithelkarzinom	117,4
$T_2N_2M_0$	1	Plattenepithelkarzinom	135,9

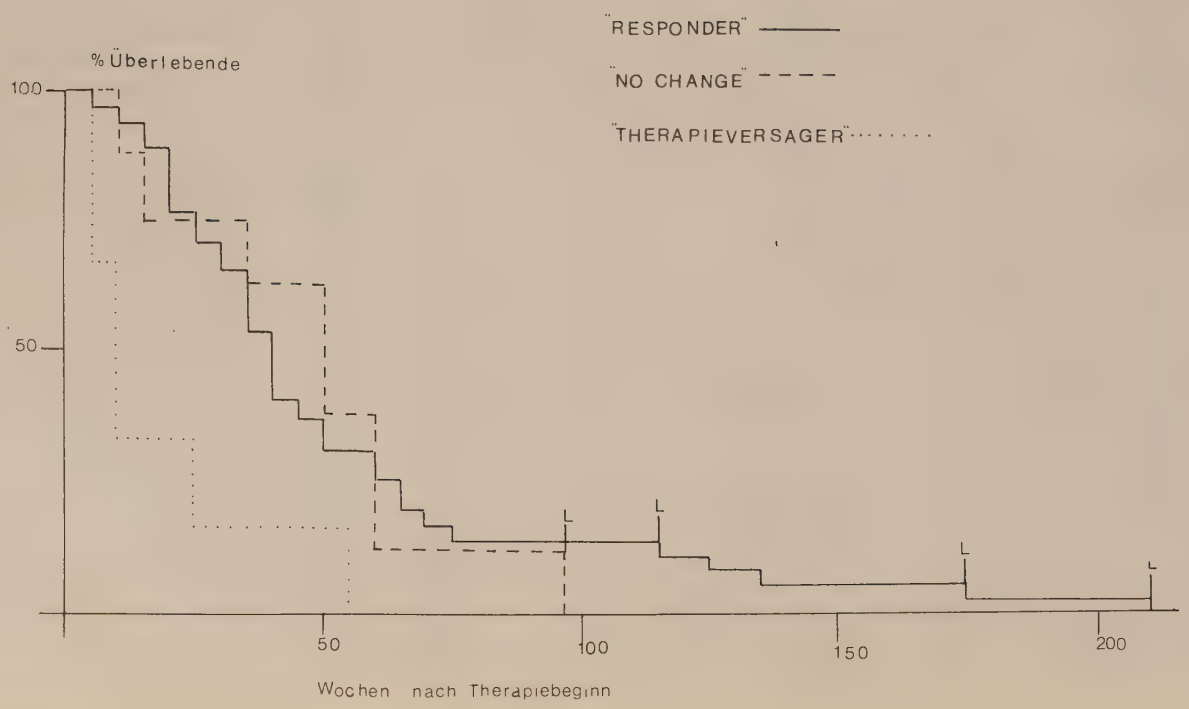
Die durchschnittliche Überlebenszeit der noch lebenden Patienten beträgt 144,6 Wochen (Stichtag 26. 10. 1979).

Nach Abschluß der Studie wurden im März 1980 die lebenden Patienten nachkontrolliert. Alle fünf Patienten wurden ambulant an den Universitätskliniken Bonn überwacht, sodaß sich die hier angegebenen Überlebenszeiten verbessern.

3.12 Graphik


% Überlebende
Patienten, die ausschliesslich mit 5-FU
und Bestrahlung behandelt wurden
100
50
L
L
L
L
L
50
100
150
200
215
Wochen nach Therapiebeginn


%Uberlebende
Patienten mit lokoregionalbegrenzten
Plattenepithelkarzinomen
100
50
L
L
L
L
50
100
150
180
Wochen nach Therapiebeginn


"RESPONDER"
"NO CHANGE"
"THERAPIEVERSAGER"
% Überlebende
100
50
L
L
L
L
50
100
150
200
Wochen nach Therapiebeginn

3.13 Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren

COHEN et al 1964 (18)	21 Patienten	2000 rad Üz.t. 186 Tage 5-FU
GOLLIN,ANSFIELD,VERMUND 1964 (27)	13 Patienten	6000 rad Üz.t. 16,8 Mo. 15 mg 5 - FU
	lokoregionales Karzinom	
	Es lebten nach	6 Monaten 8 von 13
		12 Monaten 5 von 13
		18 Monaten 4 von 13
		36 Monaten 4 von 13
		48 Monaten 1 von 11
GOLLIN,ANSFIELD,VERMUND 1964 (27)	19 Patienten	split-Course Üz.t. 5,8 Mo Radiation/5-FU
GOLLIN, ANSFIELD,VERMUND	25 Patienten	4000 - 5000 rad Üz.t. 9,9 Mo ±1,6 10 mg 5 - FU
	lokoregionales Bronchialkarzinom	
	Es lebten nach	6 Monaten 16 von 25
		12 Monaten 8 von 25
		24 Monaten 2 von 25
		36 Monaten 0 von 25
GOLLIN,ANSFIELD,VERMUND 1967 (28)	25 Patienten	4000 - 5000 rad Üz.t. 6,9 Mo 12 mg 5 - FU
SELAWRY 1974 (63)	5 - FU/Radiotherapie	kein signifikanter Einfluß
BRUAGROLAS 1978 (14)	Plattenepithel-Karzinom	5-FU Üz.t. 11,5 Wo. (13,3 % Responder)
	anaplas.Karzinom epidermoides Karzinom	5-FU/CPA/Mtx. Üz.t. 18.2 WO. (8,7 % Responder)

REYNOLD et al (1978) (58)		5-FU/CTX/Mtx Oncovin= COMF-Schema (z.T.Bestrahlung)	Üz.t. 6 Mo.
		5-FU/CTX/Mtx Adriam/Oncovin	Üz.T. 14 Mo.
WASSERMANN 1975 (70)		5-Fluoro-Uracil	7% Responder
BONNADONNA 1973 (13)	Pflasterzellkarz.	5-FU/Procarbacin	55% Responder
	kleinzelliges Karzinom		44 % Responder
	Adenokarzinom		83 % Responder
	großzelliges Karzinom		40 % Responder
KARRER et al 1973 (39)		5-FU/Endox/ Mtx/Velbe	50% Remission von 3 Monaten mittlerer Dauer
SIGHART et al nach LANZENDÖRFER (42)		5-FU/Endox/ Mtx/Velbe	kein signifikanter Einfluß
DURANT-Studie 1971 (23)		"Wait and See"	Üz.t. 8,4 Mo.
		Radiotherapie	Üz.t. 8,7 Mo.
		Radiotherapie/ Chemotherapie	Üz.t. 8,8 Mo.

Überlebensrate nach radikaler Radiotherapie bei Patienten mit nicht resezierbaren Bronchuskarzinomen nach GATTIKER (25)

Tabelle 25:

	Anzahl der Patienten	Überlebensrate 1 Jahr	5 Jahre
Duke University	347	40 %	6 %
Stanford University	284	30 %	6 %
Hammersmith Hospital	513	36 %	6 %
Columbia University (bei Thorakotomie nicht resizierbar)	103	59 %	9 %

	Anzahl der Patienten	Überlebensrate 1 Jahr	5 Jahre
Columbia Univerity (inoperable Patienten)	150	40 %	3 %
Ellis Fischel Hospital	277	30 %	6 %
Mayo Clinic	188	37 %	3 %

LANZENDÖRFER ermittelte 1976 von 53 Patienten, behandelt mit Methotrexat, Leukoverin, Thiotepa und Bestrahlung (z. T. Therapiewechsel) an den Universitätskliniken Bonn, folgende Überlebenszeiten (42) :

Es lebten länger als 6 Monate 39 von 53 (73,6 %)
länger als 12 Monate 15 von 53 (28,3 %)
länger als 18 Monate 11 von 53 (20,8 %)

durchschnittliche Überlebenszeit: 11,5 Monate.

PETERS beschrieb 1975 die Überlebenszeiten von 234 an den Universitätskliniken Bonn bestrahlten Patienten (60 voroperiert):

Es lebten länger als 6 Monate: 123 Patienten (52,5 %)
länger als 12 Monate: 63 Patienten (26,9 %)
länger als 18 Monate: 39 Patienten (16,6 %)

zitiert nach LANZENDÖRFER (42)

AL-SUKHUN beschrieb 1966 die Ergebnisse alleiniger Strahlentherapie, durchgeführt an den Universitätskliniken Bonn (1):

differenziertes Bronchialkarzinom: 29 Patienten Üz.t. 9,8 Mon.
undifferenzierte Formen: 23 Patienten Üz.t. 7,1 Mon.

4.1. Diskussion

Die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektives von 45,9 Wochen (61 verwertbare Daten) ist wenig aussagekräftig, da Patienten in moribunden Zustand, " Therapiewechsler " sowie Patienten mit Tumoren unterschiedlichen Differenzierungsgrades und TNM- Stadium zusammengefaßt sind. Es ist deshalb sinnvoll die moribunden Patienten sowie die Therapiewechsler wegen progressiver Befunde auszuschließen und als besondere Gruppe zu behandeln. Die aufgeschlüsselten Ergebnisse nach histologischer Differenzierung und Tumorstadium zeigen eine überdurch-

schnittlich hohe Überlebenszeit für das lokoregionalbegrenzte Plattenepithelkarzinom (61,4 Wochen), wobei 9,3 % der Ausgangsgruppe (4 Patienten) heute noch überleben. Bei den wenig differenzierten Karzinomen sinkt die Überlebenszeit auf 38,9 Wochen in lokoregional begrenzten Tumorstadium. Der überwiegende Anteil der Karzinome mit niedrigem Differenzierungsgrad zeigte jedoch nach einer Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung Remissionsraten größer als 25 %, so daß die Therapie auch für diese Tumorformen gerechtfertigt erscheint. Patienten in moribunden Zustand im disseminierten Tumorstadium erreichten keine Verbesserung der Lebensqualität, so daß bei diesen Patienten eine symptomatische Therapie angezeigt ist. Hingegen zeigten sich bei den übrigen Patienten mit Fernmetastasen mit Ausnahme der Infektionsrate keine schwerwiegenderen Nebenwirkungen als bei Patienten mit lokoregional begrenzten Tumorstadien.

Die in Einzelfällen erreichten überdurchschnittlich langen Überlebenszeiten (bis zu 211 Wochen) wurden ausschließlich von Patienten erzielt, die sich regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen.

Toxische Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System traten bei dem überwiegenden Anteil der Patienten nur vorrübergehend auf. In einem Fall führte ein pulmonaler Infekt nach Myelosuppression ad exitum. Im Kollektiv von FLETCHER (24) verstarben 2 von 37 Patienten an pulmonalen Infekten nach kombinierter Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung. Die Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Nebenwirkungen stimmen mit Angaben von FLETCHER, ARNOTT und MOERTEL überein, in deren Kollektiven Myelosuppression und gastrointestinale Störungen mit Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung im Vordergrund standen (6, 24, 50).

Bei 34 von 57 Patienten trat eine progrediente Gewichtsabnahme auf, die im Durchschnitt 3,7 kg betrug. Bei 13 Patienten betrug die Gewichtsabnahme mehr als 4 kg. Zu einem ähnlichen Ergebniss kam COHEN (18). Das vorherrschende Symptom nach Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung war in seiner Studie Anorexie ohne Erbrechen. COHEN verweist in diesem Zusammenhang auf die Schwierigkeit Nebenwirkung der Therapie

von der Progredienz des Tumorleidens zu unterscheiden:
" It is difficult to be certain where this was treatment related and where it resulted from the disease process".
Auf die Schwierigkeit des direkten Vergleiches von Therapieergebnissen und auf die Bedeutung einer Phase - II - und III - Studie wurde bereits in der Einleitung verwiesen.

In einer randomisierten Studie ermittelten GOLLIN, ANSFIELD und VERMUND für das lokoregional begrenzte Bronchialkarzinom eine durchschnittliche Überlebenszeit von 16,8 Mo (27).
In einer folgenden Studie konnten sie dieses Ergebniss nicht aufrechterhalten und erzielten nach Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil und Bestrahlung von lokoregional begrenzten Bronchial-Karzinomen lediglich eine Überlebenszeit von 9,9 Monaten (28). Die Gegenüberstellung der beschriebenen Ergebnisse macht deutlich, daß nicht nur randomisiert sondern auch parcelliert werden muß, da unterschiedlicher histologischer Aufbau des Tumors auch unterschiedliche Ergebnisse erkennen läßt.

4.2. Zusammenfassung:

Inoperable lokoregional begrenzte Plattenepithelkarzinome des Bronchialsystems zeigten nach Therapie mit 5 - Fluoro - Uracil eine überdurchschnittlich hohe Überlebenszeit.
Bei der Therapie von Patienten mit metastasierten Bronchialkarzinomen traten keine im Verhältnis zur Linderung der Beschwerden unzumutbaren Nebenwirkungen auf.
Vielfach war die Möglichkeit gegeben, palliativ Symptome zu lindern und das subjektive Befinden zu verbessern.
Regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Patienten nach stationärer Entlassung in festgelegten Zeitabständen bieten die Möglichkeit im Falle einer Behandlungsbedürftigkeit kooperativ mit den Hausärzten palliative Chemo- und / oder Strahlentherapie fortzusetzen.

5. Literaturverzeichnis:

(1) Al - Sukhun, M.B. Zur Auswertung der Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms: 5 - 21 Diss. Bonn (1966)

(2) Ammedick, U., Konrad, M. Therapie solider Tumoren, gezeigt am Beispiel des Bronchialkarzinoms, MMW 119, 9: 283 - 284 (1977)

(3) Andrä, A., Beetke, E., Bienengräber, V. und Hamann, E. Erste klinische Erfahrungen mit der Teilsynchronisation maligner oraler Geschwülste, Dtsch. Gesundheitswesen. 31: 2357 - 2360 (1976)

(4) Ansfield, F.J., Guillerme, R., Davis, H.L., Korbitz, B.C., Vermund, H. and Gollin, F.F. The Treatment of advanced cancer of the head and neck, Cancer Vol. 25: 78 - 82 (1970)

(5) Ansfield, F.J., Ramirez, G., Korbitz, B.C., Davis, H.L. Five - Drug Therapy for advanced Breast Cancer, Cancer Chemotherapy Rep. 55 : 183 (1971)

(6) Arnott, S.J. The Value of Comb. 5 - FU and X - ray ther in the Pallat. of loc. Rec. and inop. Rect. Carc. Clin. Radiol. 26: 177 - 181 (1975)

(7) Bagshaw, M.A. Modification of the Radiosensitivy of Hamster cells in vitro, Nature Vol 193: 389 - 391 (1962)

(8) Barth, G. Bronchus - Karzinom aus radiologischer Sicht, Round - table - Gespräche 77: 219 - 221 (1977) Kehrer - Offset Freiburg

(9) Begenat, H. Mürtz, R. Die Lungenbiopsie mit der Einwegbiopsienadel, Med. Welt 23, 40: 1402 (1972)

(10) Bleher, E.A. Postoperative Strahlentherapie, Schweizerische Krebstagung Referate 78: 25 (1978)

(11) Blumenschein, R.Cardenas, J.O. Freireick, E.J. Gottlieb, J.A. FAC Chemotherapy for Breast Cancer, Proc. Amer. Clin. Oncol. 15: 193 (1974)

(12) Bollag, W. The place of 5 - Fluro - 2 - deoxy-uridine in Man, Clin. Pharmacol. Ther. 5: 581 - 610 (1964)

(13) Bonnadonna, G., Tancini, G., Bajetta, E.

Chemotherapy of Lung Cancer: The Experience of the Nat. Cancer Inst. of Milan Cancer, Chemother. Rep. Part. 3,4:231 (1973)

(14) Brugarolas, A. Chemother. in Advanced Carc. of the Lung Results of the Studies in Oviedo, Schweizerische Krebstagung Referate 78: 46 - 47 (1978)

(15) Carter, S.K. The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy: 242 - 256 (1972) Editions Scientifiques Européenes

(16a) Chaudhuri,N.K. Montag, B.J., Heidelberger, C. Studies on fluorinates Pyrimidines III, Cancer Res. 18: 318 - 328 (1958)

(16b) Chaudhuri, N.K., Mukherjee, K.L., Heidelberger, C. Studies on fluorinates Pyrimidines VII, Biochem. Pharmacol. 1: 328 - 341 (1959)

(17) Clarkson, B. O'Conner, A. Winston, L.R. Hutchinson, D. The physiologic Disposition of 5 - Fluorouracil and 5 - Fluoro - 2 - deoxy - uridine in Man, Clin. Pharmacol. Ther. 5: 581 - 610 (1964)

(18) Cohen, Krant, M.J. Shnider, B.J. Matias, P.J. Demonstrat. of an Additive Effect in Bronch. Carc., Cancer Chemotherapie Rep. 55 3,1: 253 - 258 (1971)

(19) Deeley, T.J. Radiotherapy for carcinoma of bronchus, Cancer Treatment Reviews 1: 39 - 64 (1974)

(20) De Vita, V.T., Young, R.C., Canellos, G.P. Cancer 35: 98 - 110 (1975)

(21) Dittrich, H. Chirurgie des Bronchialkarzinoms, Klinikarzt 5,4: 283 - 290 (1976)

(22) Dold, W. Sack, H. Praktische Tumortherapie: 120 (1976) Georg Thieme Verlag Stuttgart

(23) Durrant, K.R. Ellis, F. Black, J.M. Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma, Lancet: 715 - 719 (1971)

(24) Fletcher, G.H. Suit, H.D. Howe, C.D. Samuels, M. et al Clin. Metod of testing Rariation - Sensitizing Agents in Squamous cell carcinoma, Cancer 16: 355 - 363 (1963)

(25) Gattiker, H. Beitrag zum Thema Bronchialkarzinom, Round - table - Gespräche: 75/76: 119 - 136 (1977) Kehrer Offset Freiburg

(26a) Glupe, J. Kraus, H. Wannenmacher, E. Erfahrungen mit der kombinierten zytostatischen Strahlenbehandlung unter Nutzung des Synchronisationseffektes bei Geschwülsten im Kopf- und Halsbereich, HNO 20: 18 - 21 (1972)

(26b) Goffinet, D. Bagshaw, M.A. Clinical use of radiation sensitizing agents, Cancer Treatment Reviews 1: 15 - 26 (1974)

(27) Gollin, F.F. Ansfield, F.J. Vermund H. Clin. Studies of Combined Chemotherapy and Irrid. in Inop. Bronch.Carc., Amer. Journal of Roentg. 92,1: 88 - 95 (1964)

(28) Gollin, F.F. Ansfield, F.J. Vermund H. Continued Studies of Combined Chemotherapy and Irridation in inoperable Bronchogenic Carcinoma, Cancer Chemotherapy Rep. Vol. 51,3: 189 - 192 (1967)

(29) Gross, R. Klinische Probleme der Resistenz von Tumoren gegenüber Chemotherapie, Fortschritte der Krebsforschung: 286 - 300 (1969) Schattauerverlag Stuttgart / New York

(30) Hanham, W.F. Newton, K.A. Westbury, G. Seventy-Five Cases of solid Tumors treated by a Modified Quadruple Chemotherapy Regime, Brit. Journal Cancer 25: 462 (1971)

(31) Harbers, E. Chaudhuri, N.K. Heidelberger, C. Studies on fluorinates Pyrimidines VIII, J. biol. chem. 234: 1255 - 1262 (1959)

(32) Häuser, P. Morphologische Aspekte des Bronchialkarzinoms, Klinikarzt 5,4: 265 - 272 (1976)

(33) Hegglin, R. Siegenthaler, W. Differentialdiagnose innerer Erkrankungen: 441 (1975) Georg Thieme Verlag Stuttgart

(34) Hellriegel, W. Die onkologische Radiotherapie im Rahmen der Krebsbehandlung, Zeitschrift für Allgemeinmedizin 22: 1155 - 1159 (1979)

(35) Helpap, B. Siemens, R. Die Bedeutung der Zellkinetik bei der Behandlung maligner Tumoren, Dtsch. med. Wschr. 99: 1815 - 1820 (1974)

(36) Illiger, H.J. Grundprobleme der praktischen Onkologie, Palliative Tumortherapie in der Praxis und im Krankenhaus; Symposium Bonn 15. Oktober 1977: 8 - 18 (1977)

(37) Illiger, H.J. Therapievorschlag für die Behandlung von regional begrenzten, aber inoperablen Bronchialkarzinompatienten: 1 Rundschreiben der Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Bonn intern (1975)

(38) Jünginger, H. Pichelmaier, H. Chirurgische Therapie und Nachsorge beim Bronchialkarzinom, Klinikarzt 8: 363 - 371 (1979)

(39) Karrer, K. Pridun, N. Zwintz, E. Zur Therapie des Bronchialkarzinoms, Fortschritte Medizin 91: 486 (1973)

(40) Koischwitz, D. Boldt, I. Palliative Strahlentherapie, Palliative Tumortherapie in der Praxis und im Krankenhaus,Symposium Bonn 15. Oktober 1977: 41 - 46 (1977)

(41) Kovach, J.S. Moertel, C.G. Schutt, A.J. Hahn, R.G. Reitemeier, R.J. A controlled study of comb. 1,3 - bis - (2 - chloro - ethyl) - 1 - nitros - ourera and 5 - Fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer, Cancer (Philad.) 33: 563 - 567 (1974)

(42) Lanzendörfer, A. Frühergebnisse der Methotrexat - Thiotepa - Chemotherapy in Kombination mit Röntgenbestrahlung beim inoperablen Bronchialkarzinom: 12 - 78 (1976) Diss. Bonn

(43) Lee, R.E. Radiotherapy of Bronchogenic Carcinoma, Seminars in Oncology I 3: 245 - 272 (1974)

(44) Martz, G. Stellung und Besonderheiten der internistischen Tumorbehandlung innerhalb der Krebstherapie, Internistische Krebstherapie: 14 (1979) Springer - Verlag, Berlin Heidelberg New York

(45) Mayr, A.C. Internistische Behandlung gynäkologischer Malignome Schw. med. Wschr. 108, 35: 1369 - 1373 (1978)

(46) Miller, E. The Metabolism and Pharmacology of 5 - FU, Journal of Surgical Oncology 3 : 309 - 315 (1971)

(47) Mitchell, J.S. Studies in Radiotherapeutics Cambridge, Mass: Havard University Press (1960)

(48) Moertel, C.G. Reitemeyer, R.J. Experience with 5 - FU in the Palliativ Management of Advanced Carcinoma in the Gastointestinal Tract, Proc. Mayo Clin. USA 37, 20: 520 - 529 (1962)

(49) Moertel, C.G., Schutt, A.J., Hahn, R.G. Reitemeier, R.J. Therapy of advanced colorectal cancer, J.nat. Cancer Inst. 54: 69 - 71 (1975)

(50) Moertel, C.G. Hanley, J.A. Phase II - III studies in chemotherap. of advanced gastric cancer, Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. 16: 260 (1975)

(51) Moertel, C.G. Childs, D.S. Reitemeyer, R.J. Combined 5 - Fluorouracil and supervoltage Radiation Therapie of locally unresectable gastrointestinal Cancer, The Lancet 25: 865 - 867 (1961)

(52) Morrison, R. Deeley, T.J. Cleeland, W.P The treatment of carcinoma of the Bronchus, The Lancet: 683 (1963)

(53) Mukherjee, K.L. Boohar, J. Wentland, D. Studies on fluorinated Pyrimidines XVI, Cancer Res. 23: 49 - 66 (1963)

(54) Naef, A.P. La chirurgie du cancer bronchique, Schweizerische Krebstagung Referate 78: 38 (1978)

(55) Nagel, G.A. Senn, H.J. Praktische Durchführung der Therapie mit Hormonen oder Zytostatika, Internistische Krebstherapie: 82 - 96 (1979) Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

(56) Neumann, G Lungenkrebs und Reihenuntersuchungen, Klinikarzt 5,4: 251 - 259 (1976)

(57) Paris, F. Tarazona, V. Blasco,E. Management of Lung carcinoma, Thorax 30: 146 - 151 (1975)

(58) Reynolds, R.D. O'Dells, S. Comb. Modality in Lung Cancer, Cancer 42: 385 -389 (1978)

(59) Sack, H. Fortschritte der Strahlentherapie, Therapiewoche 50: 7651 - 7662 (1975)

(60) Sack, H. Gefahren der Tumortherapie bei kombinierter Anwendung von Strahlen und Cytostatika, Der praktische Arzt 4: 556 - 577 (1977)

(61) Salonen, K. Bleher, E.A. Pneumonitis und Fibrose nach alleiniger Strahlentherapie und nach Kombination mit Chemotherapie wegen Bronchuskarzinom, Schweizerische Krebstagung Referate 78: 44 (1978)

(62) Seifert, G. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie: 605 - 606 (1974) Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

(63) Selawry, O.S. The Role of Chemother. in the Treatment of Lung Carc., Seminars in Oncology Vol 1,3: 259 - 270 (1974)

(64) Senn, H.J. Indikationen und Erfolgsaussichten der Chemotherapie maligner Tumoren, Internistische Krebstherapie: 102 (1979) Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

(65) Stacher,A. Neue Möglichkeiten der Chemotherapie, Round - Table - Gespräche 77: 39 - 44 (1978 7 Kehrer Offset Freiburg

(66) UIIC International Union Against Cancer TNM - Klassifikation der malignen Tumoren: 39 (1979) Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

(67) Vietti, T. Eggerding, F. Valeriote, F. Combined effect of x - radiation an 5 - Fluoro - Uracil on survival of transplantated leukaemie cells, Journal of the National Cancer

Institute, 47: 865 - 870 (1971)

(68) Vietti, T. Eggerding, F. Valeriote, F. Comb. 5 - FU an x - ray ther. in the Pallat. of loc. Rec. and inop. Rect. Carc., Clin. Radiol. 26: 177 - 181 (1975)

(69) Vogt - Moykopf, I Arens, C. Zeidler, D. Der solitäre Lungenrundherd, Med. Welt 28, 13: 620 - 623 (1977)

(70) Wassermann, T.H. Tabular Analysis of the Clin. Chemother. of solid Tumors, Cancer Chemother. Rep. 3,6: 399 (1975)

(71) Widow, W. Bedeutung von Röntgenreihenuntersuchungen, Schweizerische Krebstagung in Basel Referate 78: 34 (1978)

(72) Zeidler, D. Lindler, F. Das Bronchialkarzinom, Dtsch. med. Wschr. 98, 22: 1099 (1973)

L e b e n s l a u f

I. Persönliche Angaben:

Name:	Sigurd-Gerd Hagmann
geb. am:	2. April 1953
in:	Neuenhaus
wohnhaft in:	Werner - Körverstraße 65, 5300 Bonn 3
Vater:	Dr. Gert Hagmann
Beruf:	Tierarzt
wohnhaft in:	Marktstraße 9, 4458 Neuenhaus
Mutter:	Norma Hagmann, geb. Hörwater
Geschwister:	drei

II. Schulischer Werdegang:

1959 - 1963	Grundschule Neuenhaus
Juni 1969	Mittlere Reife an der Realschule Niedergrafschaft in Neuenhaus
Mai 1972	Abitur am Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Gymnasium Eringerfeld

III. Studium:

Oktober 1972	Immatrikulation an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Fachbereich Biologie, Pädagogik,Soziologie
April 1973	Immatrikulation an der Rheinischen - Friedrich-Wilhelms Universität Bonn im Fachbereich Medizin
21.3.1975	ärztliche Vorprüfung
30.3.1976	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
17.3.1978	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 1978 - Februar 1979	Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Waldbröl, Wahlfach Radiologie
24.4.1979	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Juli 1979	Erhalt der Approbation
seit Dezember 1979	tätig als Zivildienstleistender im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Siegburg